

TRABAJO DE FINAL DE GRADO

**Grado en Ingeniería Química**

**ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LA TRANSICIÓN VÍTREA Y DE  
LA DINÁMICA MACROMOLECULAR EN DISPERSIONES  
SÓLIDAS AMORFAS DEL ANTIBIÓTICO CLORANFENICOL EN  
ÁCIDO POLILÁCTICO**



**Memoria y anexos**

**Autor:** Laura González Alonso  
**Director:** Roberto Macovez  
**Convocatoria:** Enero 2018



## **Resumen**

---

Los medicamentos constan de un principio activo y de sustancias auxiliares (llamadas excipientes) que permiten formular el medicamento en la forma en la que se administra al paciente. En muchos casos, el principio activo es una molécula orgánica relativamente pequeña, mientras que el excipiente puede ser un biopolímero, es decir, una macromolécula (biocompatible) de tamaño mucho mayor que el fármaco.

En este trabajo final de grado se ha realizado el estudio experimental de dispersiones sólidas amorfas del antibiótico cloranfenicol en un polímero comercial biocompatible y biodegradable, el ácido poliláctico (PLA). Las dispersiones binarias se han obtenido enfriando rápidamente mezclas líquidas (se hallan a una temperatura por encima de la fusión del polímero) obtenidas inicialmente por evaporación del solvente en co-disoluciones de cloranfenicol y PLA en un solvente común a ambos (una mezcla de cloroformo y acetona).

Utilizando la calorimetría de barrido y la espectroscopia dieléctrica, se ha estudiado el efecto plastificante del cloranfenicol en la dinámica de relajación macromolecular del polímero y su temperatura de transición vítrea. Se halla que, la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) de las dispersiones disminuye cuanto más alta sea la concentración de cloranfenicol, y que esta dependencia de  $T_g$  con la concentración sigue la ecuación de Gordon-Taylor, que es típicamente válida para sistemas binarios de dos polímeros, más que para dispersiones asimétricas como las estudiadas en esta memoria.

Una de las ventajas de lograr dispersiones amorfas del cloranfenicol en PLA es que, en tales dispersiones, el fármaco se halla en una forma vítrea relativamente estable y no tiende a cristalizar como en su estado puro. Esto es interesante para la industria farmacéutica porque la forma amorfa del fármaco resulta tener en general un mejor perfil de disolución y por tanto una mayor biodisponibilidad que la fase cristalina de la misma sustancia, lo que puede solventar el problema de la baja solubilidad en medio acuoso de muchos fármacos. El método empleado en este trabajo es un método relativamente simple que resulta ser eficaz para metaestabilizar la forma amorfa del cloranfenicol.

## Resum

---

Els medicaments estan compostos d'un principi actiu i de substàncies auxiliars (anomenades excipients) que permeten formular el medicament en la forma en la que es administrada al pacient. En molts casos, el principi actiu és una molècula orgànica relativament petita, mentre que l'excipient pot ser un biopolímer, és a dir, una macromolècula (biocompatible) de major mida que el fàrmac.

En aquest treball de final de grau s'ha realitzat l'estudi experimental de dispersions sòlides amorfes de l'antibiòtic cloranfenicol en un polímer comercial biocompatible i biodegradable, l'àcid polilàctic (PLA). Les dispersions binàries s'han obtingut refredant ràpidament mescles líquides (es troben a una temperatura per sobre de la de fusió del polímer) obtingudes inicialment per evaporació del solvent en co-dissolucions de cloramfenicol y Pla en un solvent comú a ambdós (una mescla de cloroform i acetona).

Utilitzant la calorimetria diferencial d'escombrat i l'espectroscòpia dielèctrica, s'ha estudiat l'efecte plastificant del cloranfenicol a la dinàmica de relaxació macromolècula del polímer i la seva temperatura de transició vítria. Es troba que, la temperatura de transició vítria ( $T_g$ ) de les dispersions disminueix en augmentar la concentració de cloranfenicol, i que aquesta dependència de la  $T_g$  amb la concentració segueix l'equació de Gordon-Taylor, que és típicament vàlida per a sistemes binaris de dos polímers, més que per dispersions asimètriques com les estudiades en aquesta memòria.

Un dels avantatges d'aconseguir dispersions amorfes del cloranfenicol en el PLLA és que, en aquestes dispersions, el fàrmac es troba en una forma vítria relativament estable i no tendeix a cristal·litzar com en el seu estat pur. Això és interessant per la indústria farmacèutica perquè la forma amorfa del fàrmac resulta tenir, en general, un millor perfil de dissolució i, per tant, una major biodisponibilitat que la fase cristal·lina de la mateixa substància, cosa que pot solucionar el problema de la baixa solubilitat en medi aquós de molts fàrmacs. El mètode emprat en aquest treball és un mètode relativament simple que resulta ser eficaç per a metaestabilitzar la forma amorfa del cloranfenicol.

## Abstract

---

Drugs consist of an active ingredient and auxiliary substances (called excipients) that allow formulating the medication in the way it is administered to the patient. In many cases, the active ingredient is a relatively small organic molecule, while the excipient can be a biopolymer, which is a macromolecule (biocompatible) of much larger size than the drug.

In this project it has been carried out the experimental study of amorphous solid dispersions of the antibiotic chloramphenicol in a biocompatible and biodegradable commercial polymer, the polylactic acid (PLA). The binary dispersions have been obtained by rapidly cooling the mixtures (above the polymer fusion) initially obtained by evaporation of the solvent in co-solutions of chloramphenicol and PLA in a common solvent (a mixture of chloroform and acetone).

Using the differential scanning calorimetry (DSC) and the *broadband dielectric spectroscopy*, it has been studied the plasticizer effect of the chloramphenicol in the macromolecular relaxation dynamics of the polymer and its glass transition temperature. It is found that, the glass transition temperature ( $T_g$ ) of the dispersions decreases as the concentration of the chloramphenicol increases and that this dependence of the  $T_g$  with the concentration of the dispersion meets the Gordon-Taylor equation, which is typically valid for two-polymer binary systems, rather than for asymmetric dispersions such as those studied in this memory.

One of the advantages of achieving amorphous dispersions of chloramphenicol in PLA is that, in such dispersions, the drug is in a relatively stable glass form and does not tend to crystallize as in its pure state. This is interesting for the pharmaceutical industry because the amorphous form of the drug has generally a better dissolution profile and, therefore, a greater bioavailability than the crystalline phase of the same substance, which can solve the problem of low solubility in aqueous medium of many drugs. The method used in this project is a relatively simple method that proves to be effective to metastabilizing the amorphous form of chloramphenicol.

## ***Agradecimientos***

---

A Sofia Valenti, por su infinita paciencia, sus ganas de enseñar y su forma de hacerlo. **Grazie mille, Sofia.**

A Roberto, por abrirme las puertas a trabajar con él, por ayudarme y, sobretodo, porque da gusto encontrarse con profesores como él, que ejercen su vocación y contagian sus ganas.

A Marc y a mi familia por su apoyo, ánimos y paciencia en este último *sprint*.

## Glosario

---

PLA	Ácido poliláctico
PLLA	Ácido poli-L-láctico
PDLA	Ácido poli-D-láctico
PDLLA	poliácido-DL-láctico
CLA	Cloranfenicol
$T_g$	Temperatura de transición vítrea [K] o [°C]
$T_c$	Temperatura de cristalización [K] o [°C]
$T_m$	Temperatura de fusión [K] o [°C]
DSC	Calorimetría de barrido
BDS	Espectroscopía dieléctrica
$C_0$	Capacitancia en el vacío [F]
$\epsilon_0$	Permitividad en el vacío
$\epsilon_r$	Permitividad relativa
$\epsilon_r^*$	Permitividad relativa compleja
$\epsilon_r'$	Parte real de la permitividad (constante dieléctrica)
$\epsilon_r''$	Parte imaginaria de la permitividad (perdida dieléctrica)
$\Delta\epsilon$	<i>Strength</i>
$\tau$	Tiempo de relajación [s]
HN	Ecuación de Havriliak-Negami

VFT	Ecuación de Vogel-Fulcher-Tamman
$\chi$	Susceptibilidad eléctrica
P	Polarización [C/m <sup>2</sup> ]
E	Campo eléctrico [N/C]
D	Desplazamiento eléctrico [C/m <sup>2</sup> ]



# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>I</b>
<b>RESUM</b>	<b>II</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>III</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>IV</b>
<b>GLOSARIO</b>	<b>V</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2. ESTADO AMORFO</b>	<b>3</b>
2.1. ESTADO AMORFO EN POLÍMEROS .....	4
2.2. SISTEMAS MOLECULARES .....	6
2.3. MEZCLAS BINARIAS .....	7
<b>3. POLARIZACIÓN DIELECTRICA</b>	<b>8</b>
3.1. RESPUESTA DIELECTRICA .....	10
3.2. TEMPERATURA Y TIEMPO DE RELAJACIÓN .....	14
<b>4. ÁCIDO POLILÁCTICO</b>	<b>16</b>
4.1. PROPIEDADES DEL ÁCIDO POLILÁCTICO .....	17
<b>5. CLORANFENICOL</b>	<b>19</b>
<b>6. TÉCNICAS EXPERIMENTALES</b>	<b>20</b>
6.1. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC) .....	20
6.1.1. EQUIPO DSC .....	22
6.1.2. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA .....	22
6.1.3. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	23
6.2. ESPECTROSCOPÍA DIELECTRICA .....	25
6.2.1. EQUIPO BDS .....	26
6.2.2. PREPARACIÓN MUESTRA .....	27
6.2.3. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	27
<b>7. RESULTADOS EXPERIMENTALES</b>	<b>30</b>
7.1. PLLA Y CLORANFENICOL .....	30
7.1.1. CLORANFENICOL .....	30

7.1.2. PLLA.....	32
7.2. MEZCLA DE FÁRMACO Y POLÍMERO EN DSC .....	33
7.3. FÁRMACO Y POLÍMERO EN BDS .....	36
7.4. Estudio del estado amorfo en las muestras .....	38
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>42</b>
<b>ESTUDIO ECONÓMICO DEL PROYECTO .....</b>	<b>45</b>
Productos .....	45
Equipos y materiales .....	45
Recursos humanos .....	46
<b>IMPACTO AMBIENTAL .....</b>	<b>48</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>51</b>
A1. Fichas de seguridad.....	51

## 1. INTRODUCCIÓN

---

De manera general, los medicamentos están básicamente compuestos por dos grupos diferenciados de sustancias: los principios activos y los excipientes. El principio activo es la sustancia que está dotada de un efecto farmacológico determinado y el excipiente es la sustancia inactiva usada como vehículo del principio activo que permite la estabilidad, conservación y administración del mismo.

En los últimos años, los polímeros han sido utilizados cada vez más como soporte y herramienta para la liberación controlada de medicamentos o sustancias activas que se encuentran en una determinada formulación. Así, en el presente trabajo se parte de un polímero, el ácido poliláctico, como sustancia excipiente para aumentar la estabilidad del compuesto activo cloranfenicol.

El ácido poliláctico (PLA) es un biopolímero termoplástico cuya molécula precursora es el ácido láctico. Este biopolímero tiene numerosas aplicaciones ya que presenta un amplio rango inusual de propiedades, desde el estado amorfo hasta el estado cristalino. Estas propiedades pueden lograrse manipulando las mezclas entre los isómeros D(-) y L(+), los pesos moleculares y la copolimerización del ácido. Así, las propiedades físicas, mecánicas y farmacéuticas dependen de la composición del polímero, de su peso molecular y de su cristalinidad.

En cuanto al principio activo usado, éste es el cloranfenicol. Un fármaco antibiótico bacteriostático del grupo de los anfenicoles. Este fármaco se absorbe por vía oral, alcanzándose una concentración sanguínea de 10 µg/ml aproximadamente en 1 o 2 horas tras una dosis única de 1 g por vía oral.

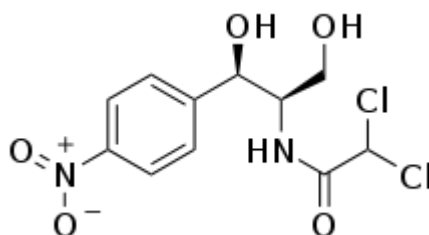


Figura 1. Molécula de cloranfenicol

Para realizar el estudio experimental de las dispersiones sólidas amorfas del antibiótico cloranfenicol en el ácido poliláctico, se usan, principalmente, la calorimetría de barrido y la espectroscopia dieléctrica. A través de estas técnicas analíticas se estudia el efecto plastificante del cloranfenicol en la dinámica de relajación macromolecular del polímero y en su transición vítrea. Así, se espera

obtener una dispersión con una mayor estabilidad que el fármaco, lo que se estudia a través de la temperatura de transición vítrea, así como el estado amorfo de esta dispersión, ya que la biodisponibilidad del fármaco es mayor al encontrarse éste en estado amorfo.

## 2. ESTADO AMORFO

El estado sólido amorfo, o “vítreo”, está caracterizado por una disposición desordenada y aleatoria de las moléculas, es decir, un vidrio es un sólido no cristalino cuyas moléculas tienen el mismo grado de desorden que el estado líquido, pero sin tener la dinámica propia del líquido. De hecho, la manera más común de obtener un vidrio es subenfriando rápidamente un líquido por debajo de su temperatura de fusión ( $T_m$ ), como se muestra en la *Figura 2*.

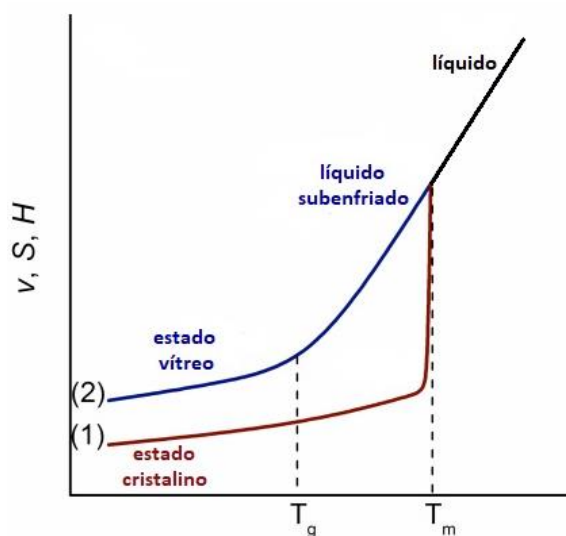


Figura 2. Posibles estados obtenidos para diferentes velocidades de cambio de temperatura

Cuando se enfría la muestra por debajo de la temperatura de fusión, la cinética molecular disminuye. Al observar la *Figura 2*, se ve en (1) una transición de fase en la que, al pasar de estado líquido a sólido cristalino, se produce también una disminución del volumen, la entropía y la entalpía. Como se ha mencionado anteriormente, este cambio de fase ocurre cuando la velocidad de enfriamiento no es elevada.

Por otro lado, en caso de enfriar a una velocidad suficiente, es posible que se dé el proceso (2) en que tras enfriar el líquido por debajo de su temperatura de fusión, éste no tiene tiempo suficiente para cristalizar y pasa al estado de líquido subenfriado. Si se sigue disminuyendo la temperatura y se llega a la temperatura de transición vítrea, se observa un cambio de pendiente en este punto, típico de las transiciones de segundo orden. En líquidos subenfriados, tras seguir bajando la temperatura por debajo de la temperatura de fusión, las partículas pierden progresivamente

movilidad traslacional. A la vez, la densidad y la viscosidad aumentan, así como también aumenta el tiempo necesario para que las moléculas realicen sus movimientos. La temperatura de transición vítrea,  $T_g$ , se define como la temperatura en la que la movilidad traslacional se reduce hasta que los movimientos traslacionales son prácticamente nulos. Por convenio, la  $T_g$  se define como la temperatura en la que el tiempo característico de los movimientos moleculares cooperativos (lo que se denomina “relajación estructural”, o también “relajación  $\alpha$ ”) llega a un valor de 100 segundos o, equivalentemente, la viscosidad llega a un valor de  $10^{13}$  Poise. El cambio de pendiente visible en la *Figura 2* implica que propiedades como la capacidad calorífica o el coeficiente de expansión térmica son distintos en el estado vítreo respecto al estado líquido (subenfriado). Esto permite detectar la transición vítrea midiendo estas propiedades. La transición vítrea no lleva asociado ningún cambio de fase, es decir, es una transición isofásica, de naturaleza cinética más que fundamental. En experiencias dinámicas como la espectroscopía dieléctrica la temperatura de transición vítrea se define como la temperatura a la que el tiempo de relajación estructural  $\alpha$  ( $\tau_\alpha$ ) alcanza el valor de 100 s. En experiencias reológicas, como la temperatura a la que la viscosidad alcanza los  $10^{13}$  Poise.

En definitiva, es preciso mencionar que la temperatura de transición vítrea adquiere diferentes definiciones en función del método empleado para su determinación. Además, la temperatura de transición vítrea no es unívocamente determinada como por ejemplo la temperatura de fusión; al contrario, la  $T_g$  depende, por ejemplo, de la velocidad a la que se enfría la muestra desde el estado líquido.

Los vidrios formados por polímeros tienen algunas propiedades que difieren de las de los vidrios formados por moléculas pequeñas. Es por ello que se detallan a continuación las descripciones de los vidrios poliméricos y los vidrios moleculares orgánicos.

## **2.1. ESTADO AMORFO EN POLÍMEROS**

Los polímeros con cadenas entrecruzadas y reticuladas tienden a ser amorfos, ya que la rigidez de su estructura no permite el ordenamiento de las cadenas poliméricas en estructuras cristalinas. Por otro lado, bajo pequeños esfuerzos o cambios de temperatura, los polímeros lineales pueden adoptar un cierto grado de ordenamiento.

La cristalinidad polimérica resulta del empaquetamiento parcial de cadenas moleculares para conseguir una disposición atómica ordenada. Las moléculas poliméricas, a consecuencia de su tamaño y complejidad, suelen ser parcialmente cristalinas, es decir, semicristalinas, con regiones cristalinas separadas por regiones amorfas. En la región amorfa de la estructura aparecen cadenas desordenadas debido a las torsiones, pliegues y dobleces de las cadenas que impiden la ordenación de cada segmento de cada una de las cadenas.

El grado de cristalinidad de un polímero depende de la velocidad de enfriamiento durante la solidificación y de la configuración de la cadena. Durante la cristalización, las cadenas poliméricas situadas al azar en el estado líquido, que es muy viscoso, tienden a asumir una configuración ordenada. Para que esto ocurra, las cadenas necesitan suficiente tiempo para moverse y alinearse. Así, la capacidad de un polímero para cristalizar queda influida por la química molecular y la configuración de la cadena.

La temperatura de transición vítrea es la temperatura por encima de la cual se produce una transición reversible en la que las regiones no cristalinas del polímero cambian de un estado vítreo (rígido y frágil) a un estado denominado viscoelástico, con una pérdida importante de rigidez. Por debajo de esta temperatura la fracción amorfa del material se halla en estado vítreo o rígido, lo que implica que tan solo hay movilidad en segmentos de algunos átomos. En cambio, por encima de la  $T_g$ , se consigue el movimiento vibratorio de algunas secciones de la cadena polimérica. Al elevar la temperatura por encima de la  $T_g$  se consigue un comportamiento viscoelástico del polímero, es decir, se consigue que el polímero en estado sólido presente características mecánicas intermedias entre sus características en estado líquido y en estado sólido.

Como ya se ha comentado, la transición vítrea implica fuertes cambios en ciertas propiedades del polímero, lo que permite la determinación de la  $T_g$  mediante el análisis de la variación de estas características con la temperatura como muestra la *Figura 2*.

Al llegar a la transición vítrea calentando desde el estado vítreo, comienzan a tener lugar movimientos cooperativos de segmentos de las cadenas del polímero y aumenta el volumen libre, haciéndose el material más blando. La capacidad calorífica de este estado es diferente del correspondiente al estado vítreo, teniendo lugar un salto en  $C_p$  a la temperatura de transición vítrea.

## **2.2. SISTEMAS MOLECULARES**

Mientras en el caso de los polímeros la cristalización total es prácticamente imposible, las sustancias moleculares como el Cloranfenicol se suelen encontrar en estado completamente cristalino por debajo del punto de fusión. Un líquido molecular que se enfría por debajo de su punto de fusión, empieza normalmente a cristalizar con la formación de núcleos cristalinos que crecen hasta alcanzar el volumen total de la muestra. Por ello, se puede evitar la cristalización de la sustancia aumentando la velocidad de disminución de la temperatura, para hacer que la sustancia en su estado de líquido subenfriado disminuya la cinética molecular en un grado suficiente como para que no se pueda dar la nucleación. Si esto ocurre, se obtiene un material sólido con una estructura desordenada, un vidrio homogéneo.

Las variaciones en la actividad biológica de una sustancia pueden ser provocadas por la velocidad a la que esté ésta disponible para el organismo. En muchos casos, la velocidad de disolución, es el paso limitante de la velocidad de absorción. Así, la solubilidad del fármaco puede afectar al comienzo, la intensidad y duración de la respuesta y controlar la biodisponibilidad del fármaco.

En un sólido amorfo no hay uniones entre las moléculas, es decir, éstas están distribuidas espacialmente de manera aleatoria. Esto hace que se requiera menos energía que en un sólido cristalino para su separación y, por tanto, para la disolución del sólido. Es decir, siendo las interacciones moleculares más débiles en la fase amorfa del sólido, ésta presenta un mejor perfil de disolución, lo que hace que la estructura amorfa interese en fármacos porque permite aumentar la biodisponibilidad de éstos. A pesar de esto, el estado amorfo es predeciblemente inestable, ya que existe una gran tendencia a pasar a un estado termodinámicamente más estable, es decir, con una entropía menor, como es el estado cristalino. Así, los vidrios o líquidos subenfriados moleculares tienden a cristalizar en el tiempo, en el caso del cloranfenicol puro, se produce la cristalización de 10 °C a 15 °C por encima de su temperatura de transición vítrea, lo que hace que a nivel de solubilidad, pierda interés. Por ello, uno de los objetivos del presente proyecto es la metaestabilización de la fase amorfa del cloranfenicol con el uso del PLLA.

En este trabajo, los métodos usados para determinar la temperatura de transición vítrea para cada una de las muestras de codisoluciones de cloranfenicol y PLA usadas han sido la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la espectroscopia dieléctrica (BDS).



## **2.3. MEZCLAS BINARIAS**

En sistemas binarios de dos polímeros la variación de la temperatura a la que se produce la transición vítrea con la composición de la muestra analizada puede ser modelizada con la ecuación de Gordon-Taylor presentada a continuación.

$$Tg(c) = \frac{cTg_1 + k(1 - c)Tg_2}{c + k(1 - c)} \quad (1)$$

A pesar de que ésta no está demostrada para dispersiones asimétricas como las estudiadas en el presente proyecto, se pretende hallar si es válida para este tipo de mezclas.

### **3. POLARIZACIÓN DIELECTRICA**

---

Los dieléctricos son sustancias en las que las cargas que constituyen sus átomos o moléculas no tienen libertad para moverse a través del material como sucede en un material conductor, es decir, estas sustancias permiten el flujo de un campo eléctrico, sin permitir el paso de corrientes. Los dieléctricos son por tanto materiales eléctricamente aislantes.

Considérese un condensador formado por dos placas planas y paralelas, ambas de área  $A$  y separadas una distancia  $d$ . A éste se aplica un voltaje  $V$ , lo que produce una distribución de cargas a lo largo de la superficie de ambas placas, una de ellas con cargas positivas ( $Q^+$ ) y la otra con negativas ( $Q^-$ ). El condensador tiene una capacidad en vacío  $C_0$  de:

$$C_0 = \frac{Q}{\Delta V} = \frac{\epsilon_0 A}{d} \quad (2)$$

Donde  $\epsilon_0$  es la permitividad del vacío. Si el condensador se llena con un dieléctrico, su capacidad aumenta de un factor  $\epsilon_r$ , a saber, la permitividad relativa del material que se encuentra entre las placas del condensador. Es decir:

$$\epsilon_r = \frac{C}{C_0} \quad (3)$$

El factor  $\epsilon_r$  determina también la proporción de energía eléctrica almacenada en el material que contiene el condensador cuando se le aplica tensión, con respecto a la energía almacenada en el vacío. La permitividad de un material está determinada por su tendencia a polarizarse ante la aplicación de un campo eléctrico y, por tanto, anular parcialmente el campo interno del material.

La capacidad del condensador conteniendo la sustancia dieléctrica es:

$$C = \epsilon_r C_0 = \frac{\epsilon_r \epsilon_0 A}{d} \quad (4)$$

Como se ha comentado, la permitividad está relacionada con la capacidad de polarización de una sustancia o material. Una molécula neutra tiene la misma carga positiva y negativa, pero puede ocurrir que los centros de las cargas positivas y las negativas no coincidan, lo que quiere decir que

esa molécula es un dipolo eléctrico. De ser así, la sustancia dieléctrica constituida por estas moléculas es polar. En cambio, si el centro de las cargas positivas coincide con el de las negativas, la distribución de las cargas de la molécula es simétrica y, por tanto, no se observa ninguna manifestación eléctrica. De ser así, la sustancia dieléctrica constituida por dichas moléculas es apolar.

Los momentos dipolares de moléculas polares en una muestra en estado líquido o amorfo, están orientados originalmente al azar. Tras la aplicación de un campo eléctrico, estos momentos dipolares tienden a alinearse en dirección al campo debido al momento de fuerza ejercido por el campo eléctrico. Este tipo de polarización es llamada “polarización de orientación” ( $P_o$ ), ya que en moléculas polares y tras la aplicación de un campo eléctrico, aparece un momento de rotación sobre los dipolos, que se orientan en paralelo al campo aplicado.

Por otro lado, en moléculas no polares, el campo eléctrico induce momentos dipolares que son paralelos al campo aplicado, ya que este ejerce, sobre las cargas de signos contrarios, fuerzas opuestas. Esto hace que las moléculas del dieléctrico tengan un momento dipolar inducido por el efecto de dichas fuerzas. Así se producen dos tipos de polarización, la polarización electrónica ( $P_e$ ), por el desplazamiento de los electrones respecto los núcleos atómicos, y la polarización iónica ( $P_i$ ), por el desplazamiento de cada ion respecto a los demás (ver la Figura 3).

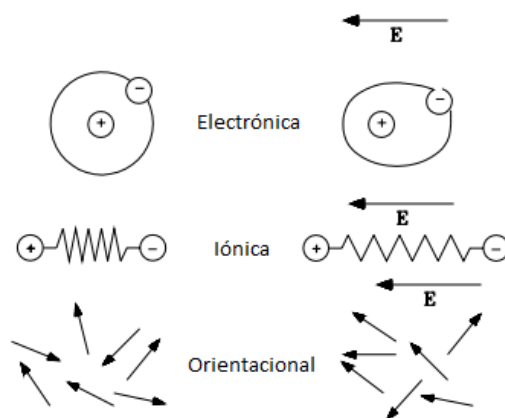


Figura 3. Tipos de polarización

Así, de manera general, la presencia de un campo eléctrico externo altera la situación de equilibrio inicial, produciendo un desplazamiento relativo de las cargas positivas en la dirección del campo y de las negativas en sentido opuesto, lo que da lugar a un momento dipolar macroscópico, o polarización total, que como se ha comentado tiene diversas componentes. La

polarización total del material se expresa a través del vector de polarización  $\vec{P}$ , que expresa la suma por unidad de volumen de todos los componentes de la polarización del dieléctrico, es decir, expresa la respuesta del material al campo eléctrico aplicado.

Cada uno de los tipos de polarización precisa de un tiempo diferente para producirse, es decir, cada tipo de polarización tiene un tiempo característico. Así, en el caso de la polarización orientacional, este tiempo característico varía a cada temperatura debido a la agitación térmica, y está en un rango entre  $10^{-9}$  y  $10^3$  segundos. Por otro lado, el tiempo característico de la polarización electrónica es del orden de  $10^{-15}$  s y, el de la polarización iónica es del orden de  $10^{-13}$  s, y varían muy poco con la temperatura.

### 3.1. RESPUESTA DIELECTRICA

Si se supone un campo estático y un material dieléctrico lineal, homogéneo e isotrópico, se establece la siguiente relación entre la polarización y el campo aplicado:

$$P = \chi \epsilon_0 E \quad (5)$$

Donde  $\chi$  es la susceptibilidad eléctrica del material, es decir, mide lo susceptible que es el material de ser polarizado cuando se le aplica un campo eléctrico. Así, el valor de la susceptibilidad en el vacío es nulo.

Cabe mencionar que se dice que el dieléctrico es lineal cuando la susceptibilidad eléctrica no depende del módulo del campo eléctrico, y se establece que el material es isotrópico cuando la polarización tiene la misma dirección y sentido que el campo eléctrico aplicado.

Sabiendo que desde un punto de vista macroscópico un dieléctrico se caracteriza por su permitividad  $\epsilon$ , es interesante observar cómo ésta relaciona la densidad de flujo eléctrico (o desplazamiento eléctrico) con el campo eléctrico aplicado de acuerdo con la siguiente expresión:

$$D = \epsilon_0 E + P = \epsilon_0 E + \chi \epsilon_0 E = \epsilon_0 E (1 + \chi) = \epsilon_0 \epsilon_r E \quad (6)$$

La expresión (6) da el valor del desplazamiento eléctrico del material  $D$  en función del campo eléctrico aplicado y la permitividad absoluta del material, que es el producto de la permitividad en el vacío por la permitividad relativa del material.

Sea ahora un campo eléctrico  $E(t)$  alterno variable en el tiempo, de frecuencia angular  $\omega$  y amplitud  $E_0$ :

$$\vec{E}(t) = \vec{E}_0 e^{-i\omega t} \quad (7)$$

$$\omega = 2\pi f \quad (8)$$

Entonces, el desplazamiento eléctrico o densidad de flujo eléctrico en este caso viene dado, en el dominio de frecuencias, por:

$$\vec{D}(\omega, t) = \varepsilon_0 \varepsilon_r(\omega) \vec{E}(\omega, t) \quad (9)$$

La permitividad dieléctrica o función dieléctrica  $\varepsilon_r(\omega)$ , que describe la capacidad de polarización total de un medio dieléctrico, es una magnitud que depende de la frecuencia del campo aplicado, ya que, como se ha comentado anteriormente, cada mecanismo de polarización tiene un tiempo característico diferente. Así, al aplicarse un campo eléctrico de frecuencia superior a la que corresponde al tiempo característico de relajación ( $\tau$ ) de cada tipo de polarización, esa componente no contribuye a la polarización total, ya que el material necesita ese determinado tiempo para que se dé el correspondiente mecanismo de polarización. La existencia de un tiempo de relajación no nulo produce un desfase entre el campo eléctrico aplicado y la respuesta del material a éste, es decir, el desplazamiento eléctrico. Debido a esto, la permitividad dieléctrica tiene componente real e imaginaria, ya que de (9) se deduce que  $\varepsilon_r^*(\omega)$  es el cociente entre el desplazamiento y el campo eléctrico, que como se ha dicho, tienen un ángulo de desfase.

$$\varepsilon_r^*(\omega) = \frac{D(\omega, t)}{\varepsilon_0 E(\omega, t)} = \varepsilon_r'(\omega) + i\varepsilon_r''(\omega) \quad (10)$$

La parte real de la permitividad  $\varepsilon_r'$  es denominada “constante dieléctrica” y es una medida que indica la amplitud máxima del desplazamiento eléctrico, y por tanto de la polarización, durante el ciclo. A altas frecuencias, cuando la velocidad angular supera en gran medida la inversa de los tiempos característicos, el desplazamiento tiene un valor bajo, ya que como ya se ha explicado, cada tipo de polarización precisa de un tiempo característico para producirse. De manera contraria, a bajas frecuencias, se da un estado de polarización alta, ya que la frecuencia es inferior a la frecuencia asociada a los tiempos de relajación.

A la parte imaginaria  $\epsilon_r''$  se le denomina pérdida dieléctrica, ya que es directamente proporcional a la potencia disipada por el material. Si se representa la pérdida eléctrica en función de la frecuencia, se halla un pico en el punto en que la frecuencia coincide con el inverso del tiempo de relajación. Esto es debido a que esta pérdida es una medida de la energía disipada en cada ciclo. Como se ha comentado, a altas frecuencias se produce un desplazamiento mínimo, lo que hace que la energía disipada tenga también un valor bajo. Lo mismo ocurre con la energía disipada a valores bajos de frecuencia, ya que el desplazamiento se produce de manera demasiado lenta como para que se aprecie la energía final disipada. Así, a medida que la frecuencia se aproxima a la frecuencia correspondiente al tiempo de relajación, aumenta la energía disipada y, por tanto, la pérdida dieléctrica, encontrándose el máximo a la frecuencia correspondiente a  $\omega = \tau^{-1}$ .

La espectroscopía dieléctrica permite medir las partes reales e imaginarias de la función dieléctrica, en función de la frecuencia. Por tanto, permite determinar, a una dada temperatura, la posición del máximo de  $\epsilon_r''$  en función de la frecuencia, lo que da una información directa sobre el tiempo de relajación del dieléctrico. El rango experimental de frecuencias observable con la espectroscopía dieléctrica corresponde a la polarización de orientación.

El modelo fenomenológico más general para describir el espectro de pérdida  $\epsilon_r''$  cerca de un máximo se basa en la parte imaginaria de la función fenomenológica de Havriliak-Negami (HN en adelante), cuya expresión analítica es:

$$\epsilon_{HN} = \epsilon_{\infty} + \frac{\epsilon_s - \epsilon_{\infty}}{[1 + (i\omega\tau_{HN})^{\alpha}]^{\beta}} \quad (11)$$

Donde  $\alpha$  y  $\beta$  son parámetros de forma que toman valores comprendidos entre 0 y 1. Mientras que  $\alpha$  determina el pendiente de la parte izquierda del pico de relajación,  $\beta$  define el pendiente en la parte derecha del mismo. En ambos casos teniendo presente que se trata de la representación del logaritmo de la constante dieléctrica frente al logaritmo de la frecuencia en esta función HN.

Generalmente, en un material dieléctrico, cuanto mayor es la frecuencia del campo eléctrico aplicado, menor es la permitividad, ya que como ya se ha explicado, los dipolos del material no pueden orientarse a tiempo como lo hacen a frecuencias más bajas. Así, a la permitividad real a frecuencia infinita se la denomina  $\epsilon_{\infty}$  y a la permitividad en la zona de bajas frecuencias  $\epsilon_s$ . Se

define entonces una zona de transición correspondiente a la relajación dieléctrica caracterizada por la caída de la permitividad  $\Delta\epsilon = \epsilon_s - \epsilon_\infty$ , también conocida como *strength* de la relajación.

Así, se muestra a continuación la parte imaginaria de la expresión de HN mostrada en (11):

$$\begin{aligned} \epsilon_r''(\omega) = (\epsilon_s - \epsilon_\infty) & \left[ 1 + 2(\omega\tau_{HN})^\alpha \cos\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right) \right. \\ & \left. + (\omega\tau_{HN})^{2\alpha} \right]^{-\frac{\beta}{2}} \sin \left[ \beta \arctan \left( \frac{\sin\left(\frac{\alpha\pi}{2}\right)}{(\omega\tau_{HN})^{-\alpha} + \cos\left(\frac{\beta\pi}{2}\right)} \right) \right] \end{aligned} \quad (12)$$

La frecuencia que corresponde a la máxima pérdida dieléctrica depende de los factores de forma  $\alpha$  y  $\beta$  y de  $\tau_{HN}$ . Así, la inversa de esta frecuencia ofrece el valor máximo de la distribución de los tiempos de relajación.

$$\omega_{max} = \frac{1}{\tau_{HN}} \left[ \sin\left(\frac{\alpha\pi}{2+2\beta}\right) \right]^{\frac{1}{\alpha}} \left[ \sin\left(\frac{\alpha\beta\pi}{2+2\beta}\right) \right]^{-\frac{1}{\alpha}} \quad (13)$$

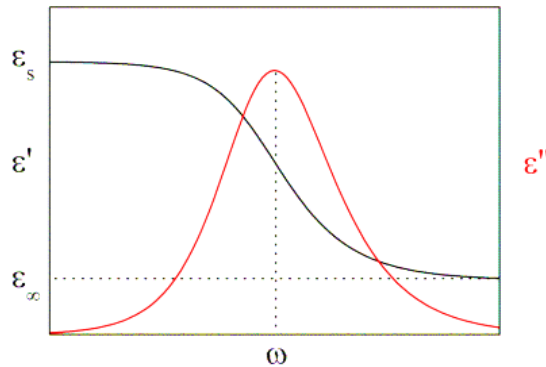


Figura 4. Dependencia de la permitividad dieléctrica (parte real en negro e imaginaria en rojo) con la frecuencia en un proceso que sigue la ecuación de HN

El tiempo de relajación asociado a esta frecuencia máxima es el tiempo de relajación  $\tau_\alpha$  que es la inversa de dicha frecuencia.

$$\tau_\alpha = \frac{1}{2\pi\nu_{max}} \quad (14)$$

### 3.2. TEMPERATURA Y TIEMPO DE RELAJACIÓN

La ecuación de Arrhenius presentada a continuación supone que la dependencia de la relajación molecular con la temperatura se basa en la activación térmica sobre una barrera potencial de altura  $E_a$  (energía de activación) que separa dos estados moleculares. Las moléculas deben adquirir una cantidad de energía  $E_a$  para superar dicha barrera de energía y que los dipolos se orienten con el campo aplicado.

$$\tau = \tau_{\infty} e^{\left(-\frac{E_a}{KT}\right)} \quad (15)$$

Cerca de la transición vítrea, el tiempo de relajación  $\tau$  se ve incrementado por la temperatura de manera más rápida de lo que sostiene la ley de Arrhenius, que prevé una dependencia lineal entre  $\log(\tau)$  y la inversa de la temperatura. Así, de manera general, los tiempos característicos para valores de temperatura cercanos a la temperatura de transición vítrea se describen con la ecuación de Vogel-Fulcher-Tammann (VFT):

$$\tau = \tau_{\infty} e^{\left(\frac{DT_0}{T-T_0}\right)} \quad (16)$$

En esta expresión,  $\tau_{\infty}$  es un tiempo característico del orden de los  $10^{-14}$  s,  $T_0$  es la temperatura de Vogel, relacionada con la temperatura vítrea ideal de cada material, sustancia o mezcla. Finalmente,  $D$  es el coeficiente referido a la caracterización de la fragilidad conocido como parámetro de fuerza. Así, valores bajos de  $D$  indican fragilidad. Estos parámetros se obtienen de ajustes de los datos experimentales.

Como se ha mencionado anteriormente, cada proceso de relajación, es decir, cada variación en la polarización orientacional respecto al tiempo, muestra un pico en la parte imaginaria de la permitividad dieléctrica y un “escalón” en la parte real de la misma (mostrado en la *Figura 4*). El proceso de relajación más importante en cuanto a este estudio es el proceso de relajación principal o relajación  $\alpha$ , asociado a la temperatura de transición vítrea. Como ya se ha comentado, a temperaturas por encima de  $T_g$ , la movilidad conformacional que se da cuando se aplica un campo eléctrico externo es mucho mayor que a temperaturas inferiores a la  $T_g$ . Esta relajación  $\alpha$  corresponde a un movimiento cooperativo de las moléculas o macromoléculas, y la transición vítrea corresponde a la temperatura en la que tales movimientos paran (o llegan a ser mucho más



lentos que el tiempo característico de un experimento). A temperaturas por debajo de la transición vítrea, en el estado vítreo, todavía pueden producirse movimientos locales, pero éstos no son cooperativos, es decir, el movimiento de un grupo o molécula no requiere el movimiento de los grupos o moléculas adyacentes. Así, a altas frecuencias, todavía se pueden observar relajaciones correspondientes a ciertos movimientos locales o de ciertos grupos moleculares que se denominan relajaciones  $\beta$  o secundarias.

## 4. ÁCIDO POLILÁCTICO

El monómero inicial de este polímero es el ácido láctico (ácido 2-hidroxipropanoico), de fórmula  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$ . Como se observa en la Figura 5, y teniendo presente que en la molécula de ácido láctico presenta un carbono quiral, existen dos estereoisómeros de este ácido: el ácido D-láctico y el ácido L-láctico.

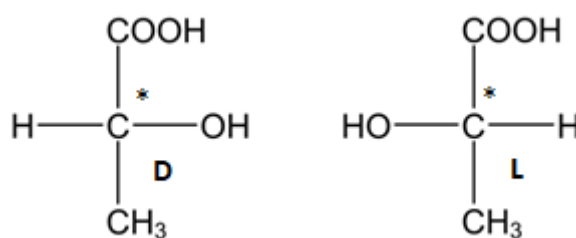


Figura 5. Isómeros ópticos del ácido láctico

La polimerización de una mezcla racémica de ácidos L y D-lácticos, por lo general, conduce a la síntesis de poliácido-DL-láctico (PDLLA), que es un polímero amorfo. Así, el PLA comercial es una mezcla de los dos enantiómeros, el ácido poli-L-láctico (PLLA) y el ácido poli-D-láctico (PDLA), es decir, un copolímero. El grado de cristalinidad, la temperatura de fusión, la temperatura de transición vítrea y otras características, son en gran parte controladas por la relación de enantiómeros D y L que se utiliza.

En general, las propiedades del ácido poliláctico varían según la composición enantiomérica del copolímero, la estructura y la configuración de la cadena principal, la conformación que adopta, las posibles impurezas que pueda tener, etc. Se muestra a continuación un termograma obtenido para una muestra semicristalina de PLA.

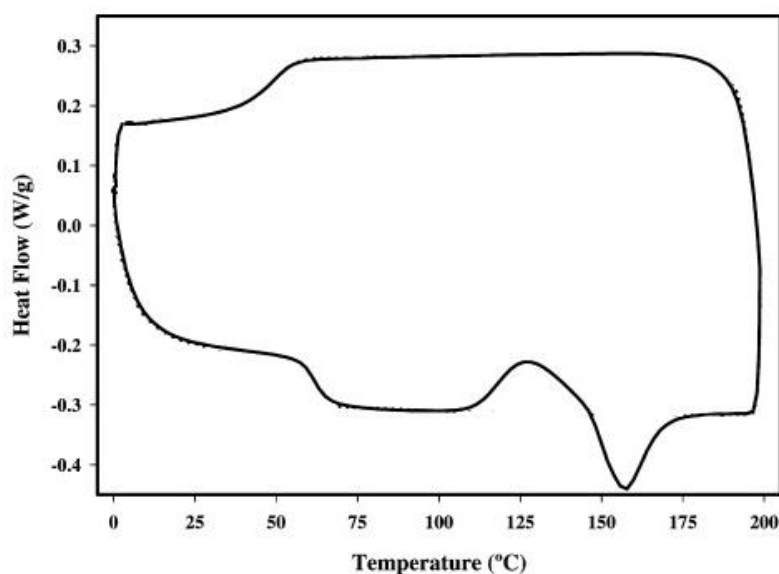


Figura 6. Termograma obtenido para una muestra de PLLA puro. (X. Cao, A. Mohamed, S.H. Gordon, J.L. Willett, D.J. Sessa. (2003). DSC study of biodegradable poly(lactic acid) and poly(hydroxy-ester-ether) blends)

En el estudio correspondiente a la Figura 6, se establece una temperatura de transición vítrea de 61,8 °C, una temperatura de cristalización de 127 °C y una temperatura de fusión de 157 °C para el PLLA puro con una velocidad de cambio de temperatura de 10 °C/min.

El polímero usado en el presente estudio es el PLLA, en el que un estereoisómero del ácido láctico (el estereoisómero L) constituye la fracción principal de PLA. El PLLA es un polímero semicristalino: como se ha comentado, el grado de cristalinidad del polímero depende de la composición de éste, es decir, de la proporción que contiene de los dos isómeros. Se considera que si el contenido de un estereoisómero (L o R) es superior al 90%, el polímero final tiende a ser cristalino. De manera contraria, en un copolímero de PLLA con una concentración parecida de estereoisómeros R y L, en el que además la secuencia de isómeros es casual, el polímero tiende a ser amorfo. El estado amorfo (metaestable) de PLLA relativamente puro se puede obtener enfriando lo suficientemente rápido (subenfriando) desde el estado viscoso del polímero que se obtiene calentando por encima del punto de fusión del mismo.

#### 4.1. PROPIEDADES DEL ÁCIDO POLILÁCTICO

Se ha dicho que el PLA puede ser amorfo o semicristalino en función de su estructura estereoquímica y su historia térmica. La cristalinidad puede ser caracterizada por la fracción en

peso del PLA cristalino respecto a la masa total de polímero. Como se ha mencionado, la polimerización de una mezcla racémica conduce a la formación de PDLLA (polímero con mezcla de los dos estereoisómeros) que es amorfo debido a su distribución aleatoria de las L y D unidades del ácido láctico. A causa de su naturaleza amorfa, el PDLLA muestra una degradación más rápida que los dos polímeros estereoregulares y por ello se utiliza mucho en la industria farmacológica como medio de transporte de los fármacos. Aquí sin embargo, se ha utilizado una muestra de PLLA por ser más asequible comercialmente, y porque se ha supuesto que las dispersiones binarias de cloranfenicol en PLLA deberían de ser amorfas.

Tanto el PLLA como el PDLA estereoregulares son semicristalinos, con una temperatura de fusión de aproximadamente 175°C y una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 56°C. En la industria actual, se ha dado mayor importancia al homopolímero PLLA sobre el PDLA, ya que el primero se puede obtener más fácilmente de los recursos naturales.

Finalmente, cabe mencionar también el polimorfismo del PLLA. El PLLA puede cristalizar de tres formas diferentes ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ), lo que generalmente se conoce como polimorfismo, que en materiales se refiere a la existencia de más de una forma cristalina en un material sólido con una misma composición química.

## 5. CLORANFENICOL

Cloranfenicol es el nombre por el que es conocida la (2,2-Dicloro-N-[1,3-dihidroxi-1-(4-nitrofenil)propan-2-il]acetamida. Éste compuesto tiene fórmula molecular  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$  y un peso molar de 323,1 g/mol. A temperatura ambiente es una sustancia blanca y cristalina (estado sólido) que es poco soluble en agua, pero fácilmente soluble en acetona.

El cloranfenicol es un antibiótico clásico que se ha dejado de utilizar como primera opción debido a su toxicidad sobre ciertas células humanas como las sanguíneas o la médula ósea. A pesar de ello, representa una alternativa en casos específicos en que otros antibióticos no surtan efecto, ya que al ser una molécula pequeña y poco polar, su solubilidad lipídica le permite acceder a infecciones localizadas en sitios de difícil acceso, como el cerebro. También por su baja selectividad, se estudia la posibilidad de usar el cloranfenicol como agente antitumoral, si se puede administrar a nivel local.

Se presenta a continuación el termograma obtenido para una muestra de cloranfenicol puro del que se obtiene, según el estudio de J.L. Ford, *"The use of thermal analysis in the study of solid dispersions"*, una temperatura de transición vítrea de 28 °C, una temperatura de cristalización de 76 °C y una temperatura de fusión de 152 °C.

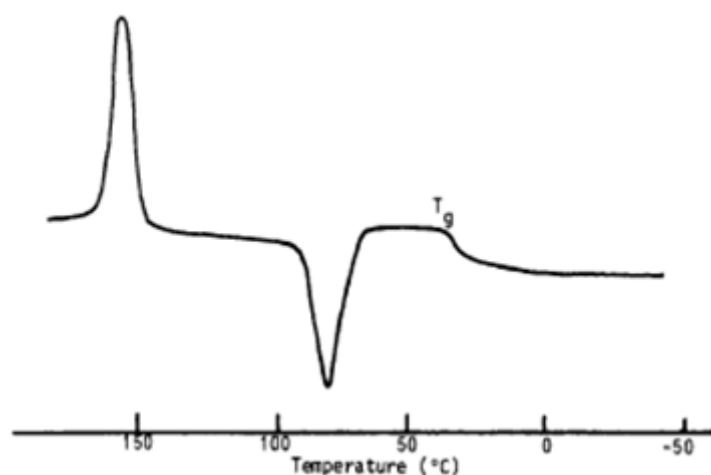


Figura 7. Termograma obtenido para el cloranfenicol puro (J.L. Ford. (1987). *The use of thermal analysis in the study of solid dispersions*)

## **6. TÉCNICAS EXPERIMENTALES**

---

Como ya se ha mencionado anteriormente, para la realización de este estudio se usa una co-disolución que contiene PLLA y cloranfenicol así como acetona y cloroformo como disolvente común. El uso de dos disolventes es debido a la baja solubilidad del PLLA en acetona y del cloranfenicol en cloroformo.

Así, para la realización de la disolución final, se parte de una disolución base de PLLA y cloroformo al 6,36% en masa de PLLA. Análogamente, se disuelve la masa pertinente de cloranfenicol en la menor cantidad de acetona posible. Ambas disoluciones deben ser homogéneas para asegurar la homogeneidad de la dispersión final de cloranfenicol y PLLA. Así, se juntan las disoluciones para obtener la co-disolución final de disolventes, cloranfenicol y PLLA. Las dispersiones trabajadas son del 5%, 10% y 20% en masa de cloranfenicol respecto el PLLA. Así, Estas muestras son sometidas, como ya se ha comentado, a ensayos de calorimetría diferencial de barrido y espectroscopía dieléctrica para tratar de metaestabilizar la forma amorfa del cloranfenicol.

Se detallan a continuación los detalles experimentales de cada una de las técnicas analíticas empleadas.

### **6.1. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC)**

La calorimetría diferencial de barrido (DSC, *differential scanning calorimetry*) se basa en la determinación de la cantidad de calor absorbida o liberada por una sustancia. Esta técnica permite realizar el estudio de la absorción y la emisión de calor de la muestra tanto para una temperatura constante en el tiempo como para un intervalo de temperaturas determinado.

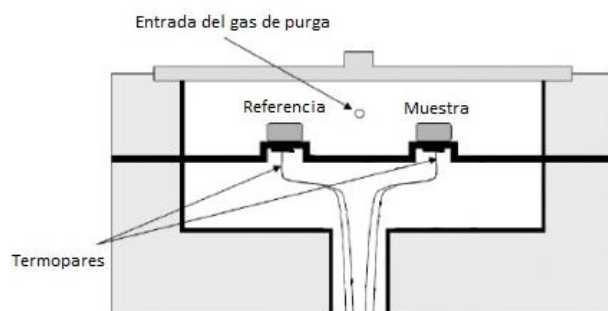
La calorimetría diferencial de barrido permite estudiar las transiciones de fase más características como la cristalización, la fusión o la transición vítrea así como la temperatura a la que se da cada uno de estos cambios de fase y, como ya se ha comentado, la cantidad de calor que absorbe o libera en dichas transiciones de fase.

El funcionamiento del DSC se basa en someter dos cápsulas a un mismo estudio térmico. En una de las cápsulas se halla la muestra a analizar y en la otra se halla la referencia, que generalmente se encuentra vacía.

En este caso, el tipo de DSC usado es el DSC de flujo de calor, en el que la muestra a analizar y la referencia se sitúan de manera simétrica en un mismo horno a temperatura y atmosfera controladas. Para hacerlo, este horno cuenta con dos discos metálicos conductores que actúan como calefactores y que están conectados a sus correspondientes detectores de temperatura. Así, uno de los termopares mide la temperatura absoluta de la referencia y, el otro, mide la diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia ( $\Delta T_{SR}$ ). Ante cualquier diferencia de temperatura entre las cápsulas, los calefactores individuales se corrigen de tal manera que la temperatura se mantiene igual en ambas. Además, en caso de darse un proceso exotérmico o endotérmico, el DSC compensa la energía necesaria para mantener la misma temperatura en las dos cápsulas.

Cabe decir además, que la atmosfera es controlada a través del uso de gas de purga. Éste controla el ambiente de la muestra y purga los volátiles del sistema, previniendo de esta manera la contaminación. Además, evita las corrientes de convección interna así como la formación de hielo a bajas temperaturas. Los gases de purga empleados en este caso son helio y nitrógeno.

Se muestra a continuación un esquema representativo del DSC:



*Figura 8. Isómeros ópticos del ácido láctico*

### 6.1.1. EQUIPO DSC



*Figura 9. Equipo DSC*

En este caso, el equipo usado es el DSC Q100 de la marca *TA Instruments*. Éste se complementa con el programa de adquisición de datos *TA Instrument Explore* y el sistema de refrigeración ya comentado anteriormente que permite temperaturas comprendidas entre 183 K y 823 K.

### 6.1.2. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Para el análisis de muestras se han usado crisoles de aluminio. Tras tararlos, se introduce una pequeña cantidad de muestra, aunque en este caso, hay que tener presente que la muestra que se introduce contiene tanto acetona como cloroformo que evaporarán. Debido a la pérdida que esto supone en la muestra depositada en el crisol, se debe introducir una cantidad superior a la introducida en condiciones normales. El realizar la prueba de DSC a una muestra de masa excesivamente pequeña, puede llevar a resultados poco precisos o con errores, ya que la baja conductividad térmica de la muestra hace que cuanto mayor sea la superficie de contacto entre la misma y el foco calefactor, ésta pueda difundir más rápidamente el calor a toda la masa de la muestra. Así, la masa introducida debe estar comprendida entre 1 mg y 30 mg orientativamente.

El hecho de que la disolución contenga dos sustancias volátiles que únicamente intervienen en el proceso de disolución del polímero y el fármaco, hace que interese el hecho de deshacerse de ellas para poder determinar de manera precisa las temperaturas de transición de la mezcla binaria de Cloranfenicol y PLLA. Para ello, antes de la introducción del crisol en el DSC y previo sellado de éste, se debe dejar la muestra abierta en un campana de gases hasta observarse una disminución considerable de la fluidez de la muestra. A continuación, como se ha comentado, se suele sellar la cápsula con una tapa de aluminio para impedir que por problemas de dilatación o



descomposición de la muestra, ésta se proyecte fuera de la cápsula contaminando el horno. A pesar de ello, durante la realización del presente proyecto se determinó que, en este caso, los resultados obtenidos cuando se realiza un pequeño orificio en el crisol ya sellado, eran más precisos. Esto es debido a la presencia de los disolventes, la acetona y el cloroformo, que con el orificio, evaporan en el primer ciclo de calentado permitiendo así que en el segundo se muestren las temperaturas de transición pertenecientes únicamente a la mezcla de cloranfenicol y PLLA.

Finalmente, se introduce la muestra en el calorímetro tal y como se indica en la *Figura 8* y se procede a especificar en el programa de adquisición de datos el peso de la muestra y el programa térmico a seguir. En este caso, el rango de temperaturas se establece entre 223 K y 363 K y la velocidad de cambio de temperatura es, para todos los análisis, de 10 K/min.

En conclusión, se establece que las muestras pasen por dos ciclos de calentamiento que van de 223 K a 363 K variando la temperatura a una velocidad de 10 K/min y se da por válido el segundo ciclo de cada análisis, ya que en el primer ciclo intervienen también los disolventes.

### **6.1.3. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Tras realizar la calorimetría diferencial de barrido, el programa de adquisición de datos muestra los datos representados en un diagrama en el que se observan las variaciones de entalpía que se producen en el rango de temperaturas establecido para el programa térmico introducido previamente.

Así, para el análisis del diagrama o termograma obtenido, se deben tener presentes las diferentes transiciones que se observan en él. En la *Figura 10* se muestran de forma simplificada las transiciones que se observan en las muestras.

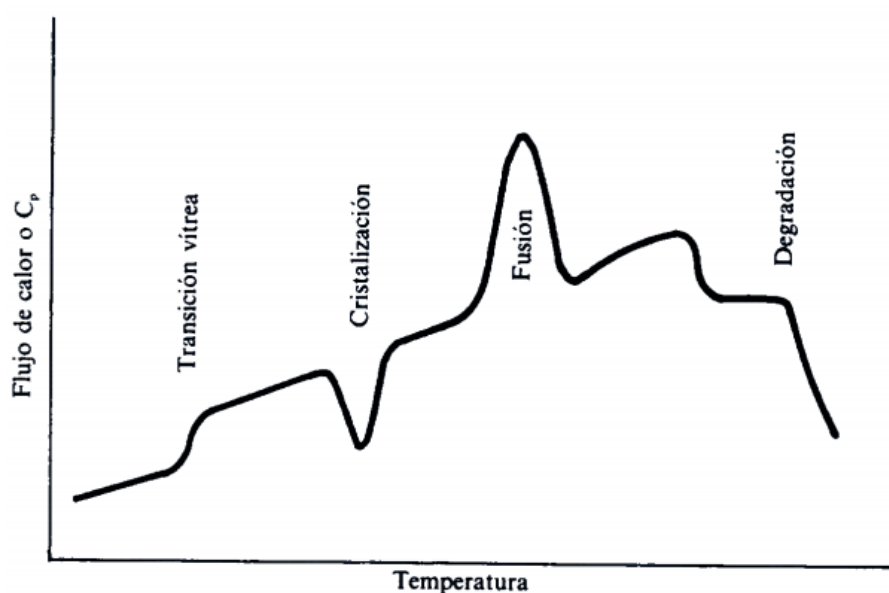


Figura 10. Simplificación de las transiciones observadas en un diagrama de resultados de DSC para un polímero semicristalino. (LLORENTE UCETA, M.A. y HORTA ZUBIAGA, A.1991. Técnicas de caracterización de polímeros.)

Como ya se ha comentado, el fenómeno de la transición vítrea es un proceso de no equilibrio y tiene un carácter cinético. Este hecho se manifiesta en las medidas de DSC, donde la  $T_g$  que se obtiene depende de la historia térmica de la muestra y, particularmente, de la velocidad de enfriamiento (que es la que determina el estado inicial vítreo del polímero que se va a estudiar), así como la de la posterior velocidad de calentamiento del aparato durante la obtención del termograma. En la *Figura 11* se muestran unas curvas típicas de enfriamiento y posterior calentamiento, en un aparato DSC.

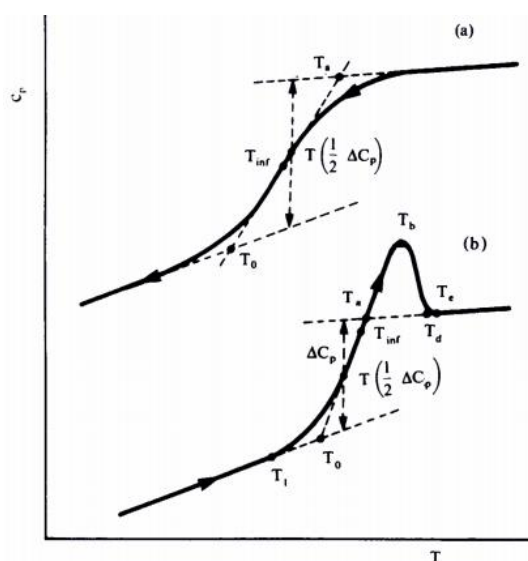


Figura 11. Curvas mostradas en el termograma obtenido de DSC en la transición vítrea. (Llorente Uceta, M.A. y Horta Zubiaga, A.1991. Técnicas de caracterización de polímeros.)

Durante el enfriamiento, siempre se obtiene una curva simple (Figura 11a), mientras que durante el posterior calentamiento pueden obtenerse picos, como el de la Figura 11b, si el estado amorfo se ve perturbado por algunos factores como cristalinidad, diluyente, o en el caso de mezclas de polímeros. Como puede inferirse en la Figura 11, es posible definir la temperatura de transición vítrea de varias formas. De ellas, las más comunes son:  $T_0$ , punto de corte de la línea extrapolada desde la zona vítrea con la bisectriz de la transición trazada por su punto medio;  $T(\frac{1}{2} \Delta C_p)$ , temperatura correspondiente a la mitad del incremento en el calor específico durante la transición y  $T_{inf}$ , la temperatura del punto de inflexión del termograma.

La temperatura de transición vítrea de la codisolución de PLLA con cloranfenicol, puede esperarse que sea intermedia entre las temperaturas de transición vítrea de los correspondientes componentes,  $T_{g_{CLA}}$  y  $T_{g_{PLLA}}$  y, efectivamente, este es el caso más general.

## 6.2. ESPECTROSCOPÍA DIELECTRICA

La espectroscopía dieléctrica de banda ancha (BDS, *broadband dielectric spectroscopy*) es una herramienta útil para el estudio de la dinámica molecular, ya que permite evaluar la respuesta dieléctrica de un material con la aplicación de un campo eléctrico en un amplio rango de frecuencias.

Para la realización del ensayo, se coloca la muestra en un condensador, es decir, entre dos placas perfectamente planas y paralelas de área  $A$ . A este condensador se le aplica en el equipo un campo eléctrico alterno de frecuencia variable establecida en el programa. Como se ha detallado anteriormente en el **apartado 3.1.**, lo que interesa es la respuesta dieléctrica del material, es decir, la permitividad relativa compleja. Para obtenerla, el equipo mide la impedancia compleja de la muestra, ya que ésta es, por definición, el cociente entre la intensidad (compleja) del corriente y el voltaje (complejo) aplicado. De la impedancia medida por el equipo, posteriormente se deduce la permitividad compleja usando la siguiente expresión:

$$\varepsilon_r^*(\omega) = \frac{1}{i\omega Z^*(\omega)C_o} \quad (17)$$

Donde  $C_o$  es la capacidad del condensador en el vacío ya explicada en el **capítulo 3**.

Además de la importancia de la permitividad compleja, cabe mencionar también que la conductividad es un factor a analizar en los resultados obtenidos con la espectroscopía dieléctrica, ya que a bajas frecuencias, la conductividad puede afectar al espectro de pérdida dieléctrica. Así, la conductividad compleja del material viene dada por la siguiente expresión:

$$\sigma^*(\omega) = i\omega\varepsilon_0\varepsilon^*(\omega) \quad (18)$$

### 6.2.1. EQUIPO BDS

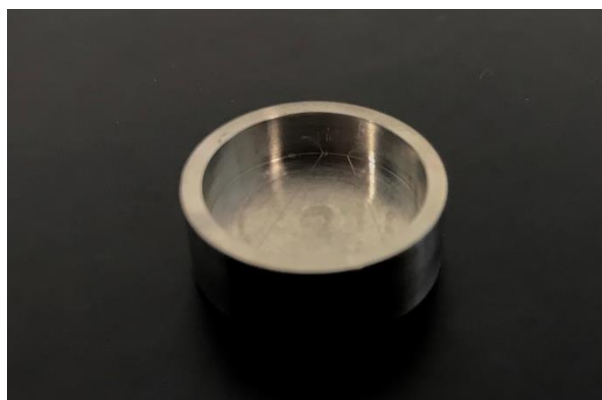
El equipo que permite medir la impedancia compleja de la muestra es el *Novocontrol Alpha-A analyzer*, que cuenta con un sistema de control de la temperatura, el *Novocontrol Quatro Cryosystem*, que permite trabajar en un rango de temperaturas de -160 °C a 400 °C. Este sistema cuenta con un criostato en el que se situará la muestra, así como una unidad de nitrógeno líquido que permite regular la temperatura de la muestra según se requiera. Para el control del equipo, éste cuatro circuitos de control para la temperatura de la muestra, la temperatura del gas, la temperatura del nitrógeno líquido i la presión del tanque en el que se encuentra el nitrógeno.

En este caso, los condensadores usados para realizar las medidas son de 12 mm de diámetro y en ellos, además de la muestra, se usan unos separadores de sílice de 50 µm de diámetro.

### 6.2.2. PREPARACIÓN MUESTRA

Para la realización del ensayo se debe asegurar la limpieza del condensador que se va a introducir en el criostato, es por ello que todo lo detallado a continuación debe realizarse con guantes de látex.

En primer lugar, se debe limpiar con acetona el condensador para evitar que queden restos de suciedad, cualquier fibra o sustancia que pueda interferir en las medidas. A continuación, se depositan los separadores en el interior del condensador como se muestra en la *Figura 12* para fijar la distancia entre los discos del condensador.



*Figura 12. Disco con separadores en el que se introduce la muestra*

A la hora de depositar la muestra en el disco, se debe prestar especial atención a que la muestra quede repartida de manera homogénea a lo largo de la superficie y con un grosor mayor al diámetro de los separadores. Tras ello, para asegurar la evaporación de la acetona y el cloroformo, se usa una placa calefactora sobre la que se deposita papel de aluminio y, a continuación, el condensador. Para evitar la degradación del cloranfenicol, se calienta la muestra a 120 °C durante aproximadamente 5 minutos. Finalmente, una vez evaporado el solvente, se debe bajar la temperatura de la muestra antes de cerrar el condensador. Tras observar el film en el interior del condensador, éste se cierra usando el otro disco del condensador y se coloca en el criostato.

### 6.2.3. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tras realizar la espectroscopía dieléctrica de la muestra fijando un rango de frecuencias y temperaturas, los datos permiten realizar una representación de la permitividad imaginaria en función de la frecuencia para diferentes temperaturas, tal como se muestra en la *Figura 13*.

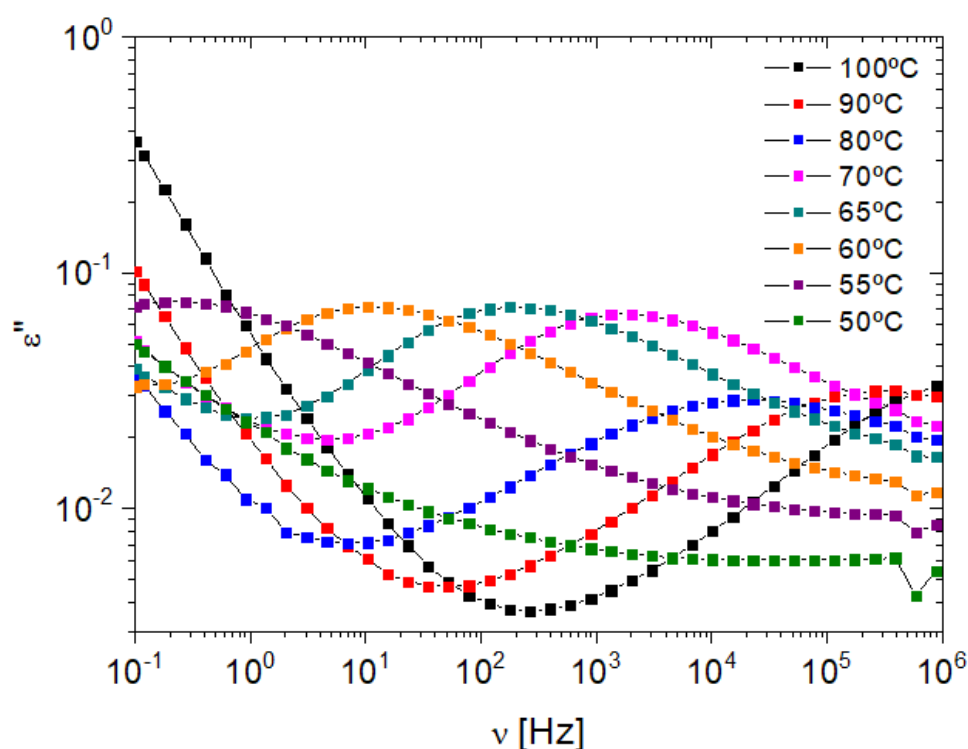


Figura 13. Espectro de la muestra de PLLA puro en un rango de temperaturas que comprende la temperatura de transición vítrea

La Figura 11 corresponde al espectro mostrado tras realizar el BDS al polímero puro. Como se ha determinado en el análisis del termograma DSC asociado a esta muestra, el PLLA puro presenta una temperatura de transición vítrea de, aproximadamente, 57 °C . Así, se muestra en la figura el espectro de la permitividad compleja en función de la frecuencia a temperaturas tanto por encima como debajo de la Tg. Para las temperaturas superiores a la Tg se puede observar el pico de la relajación  $\alpha$ , mientras que al disminuir la temperatura, es decir, cuando el tiempo de relajación aumenta, el pico se desplaza a frecuencias inferiores, lo que hace que para temperaturas inferiores a la Tg no se observe ese pico de la relajación primaria en el rango experimental de frecuencias.

Cabe destacar además, que en el espectro de la pérdida dieléctrica se observa una disminución de la intensidad del pico de esta pérdida, lo que corresponde a la cristalización del PLLA a partir de los 70 °C.

Para poder describir la forma del pico de un proceso de relajación en un espectro en frecuencia, se usa la función de Havriliak-Negami presentada en el apartado 3.1. , ya que ésta se ajusta a los

picos de la relajación primaria de la pérdida dieléctrica. El ajuste de los datos experimentales a esta función analítica permite obtener el tiempo de relajación ( $\tau_\alpha$ ) para cada temperatura.

## 7. RESULTADOS EXPERIMENTALES

### 7.1. PLLA Y CLORANFENICOL

En primer lugar, se analizan los resultados obtenidos para una muestra de cloranfenicol puro y una de polímero puro, ya que conocer el comportamiento de cada uno de los componentes en estado puro, permite realizar una mejor comparativa de los resultados obtenidos para las dispersiones que contienen ambos.

#### 7.1.1. CLORANFENICOL

Como se ha detallado anteriormente, se realiza una calorimetría de barrido a una muestra de cloranfenicol puro para determinar la temperatura de transición vítrea de éste, así como para observar si se da cristalización a una cierta temperatura. Los ciclos aplicados en este caso se realizan a una velocidad de cambio de temperatura de 10 °C/min. En primer lugar, se enfría la muestra a 0 °C y se mantiene isotérmica durante un minuto a esta temperatura, tras ello, se eleva la temperatura a 170 °C y mantiene ésta constante durante un minuto. Finalmente, se enfría de nuevo la muestra a 0 °C para empezar el segundo ciclo en el que se asegura que el cloranfenicol ha fundido previamente y en el que se pretende ver las transiciones del fármaco tras haber fundido.

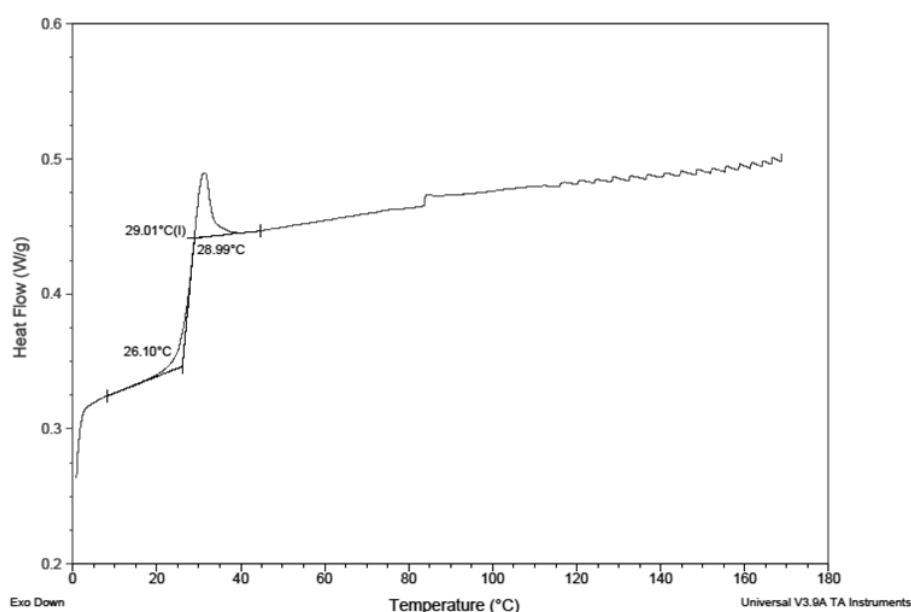




Figura 14. Termograma obtenido para una muestra de cloranfenicol puro

Como se puede observar, se halla una  $T_g$  de 26.10 °C para la muestra de cloranfenicol puro, que dista en 2 °C de la  $T_g$  que se presenta en **Apartado 5**. Además, en la *Figura 14* no se observa cristalización del compuesto puro por encima de la  $T_g$ . Se deduce, sin embargo, que esto se debe a la presencia de agua: el cloranfenicol es higroscópico, y se ha guardado en atmósfera normal durante los meses previos al experimento. Así, en efecto, muestras de cloranfenicol previamente secado en horno al vacío muestran que el cloranfenicol puro cristaliza muy fácilmente a temperaturas que están 10 o 15 °C por encima de la  $T_g$ .

Así, teniendo presente que se pretende mantener el fármaco en estado amorfo por sus propiedades beneficiosas en cuanto a solubilidad, el objetivo es tratar de elevar la temperatura de transición vítrea, o también a retrasar la cristalización a través de un excipiente polimérico biocompatible, el PLLA. Éste, como se detalla a continuación en el **apartado 7.1.2.**, tiene una temperatura de transición vítrea superior a la del cloranfenicol, lo que según la ecuación de Gordon-Taylor (ver **apartado 2.3**) debería llevar a un aumento de la temperatura de transición vítrea de una dispersión de PLLA y cloranfenicol respecto a la del fármaco puro. Además, la concentración relativa del cloranfenicol en las dispersiones binarias es relativamente baja, y se espera que esto impida la nucleación de dominios cristalinos de cloranfenicol puro en el seno de las muestras, evitando así su cristalización.

Cabe mencionar, además, que tras observar una degradación del fármaco cuando éste se calienta y se mantiene a altas temperaturas (del orden de los 230 °C) se decide realizar un ensayo de termogravimetría (TGA, *Thermogravimetric Analysis*) para determinar la temperatura exacta a la que el fármaco degrada.

El TGA es un método analítico en el que se mide el peso de una muestra frente al tiempo o la temperatura mientras se somete a un programa de temperatura controlado en una atmósfera específica. Así, permite detectar únicamente procesos en los que se da un cambio en el peso de la muestra.

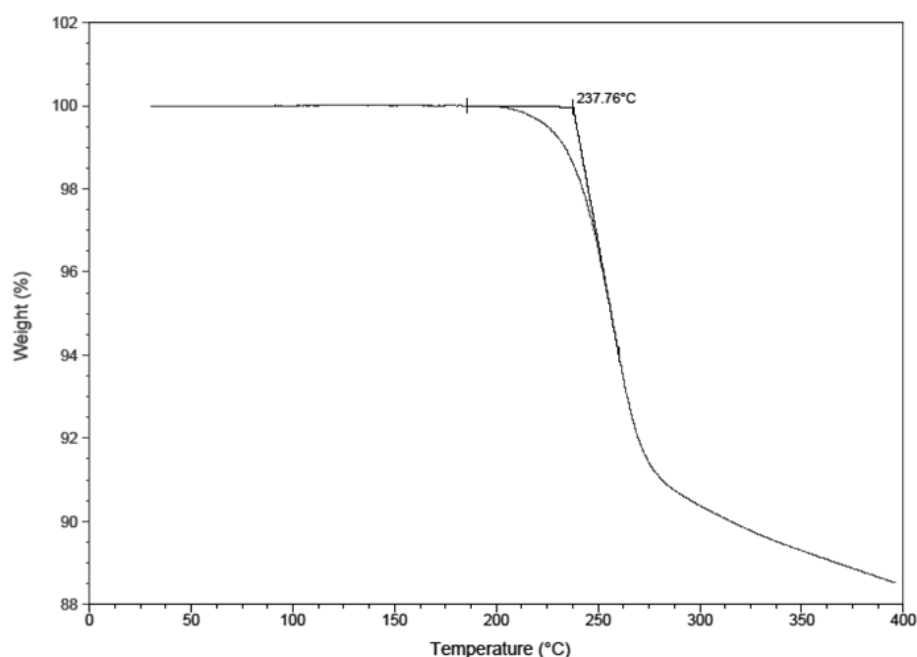


Figura 15. Termogravimetría realizada a una muestra de cloranfenicol puro

El hecho de que el fármaco degrade a alrededor de los 237,76 °C, como se observa en la *Figura 15*, únicamente supone un inconveniente si se pretende realizar la evaporación de los disolventes (cloroformo y acetona) manteniendo la muestra por encima de esta temperatura. Por ello, la temperatura máxima a la que se llega en los ensayos de DSC es de 190 °C. De esta manera, se pretende asegurar la evaporación antes comentada del cloroformo y la acetona, pero asegurando que el cloranfenicol no degrade.

### 7.1.2. PLLA

En la *Figura 16* se muestra el termograma obtenido para una muestra de PLLA puro previamente disuelto en cloroformo. El termograma mostrado es el segundo ciclo realizado a la muestra, ya que como ya se ha detallado anteriormente, las transiciones mostradas en el primer ciclo se asocian también a la pérdida del disolvente, es decir, del cloroformo. En el primer ciclo, el polímero se ha calentado muy por encima de la temperatura de evaporación del solvente, y teniendo presente el tiempo que la muestra se mantiene por encima de ésta, se supone una evaporación total del cloroformo.

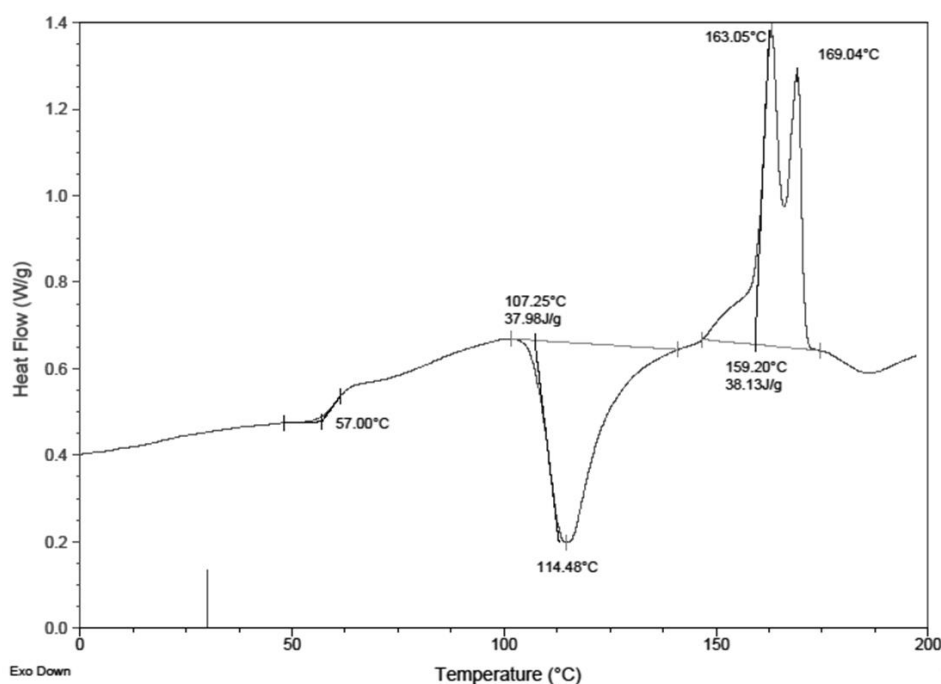


Figura 16. Termograma obtenido para una muestra de PLLA

Tal como se detalla en el **apartado 6.1.3.** se obtiene, para el PLLA puro una temperatura de transición vítrea de 57 °C aproximadamente.

Se observa además una temperatura de fusión de unos 159 °C y que se da cristalización en la muestra amorfa a los 114 °C. Esta cristalización se podría solventar usando un copolímero PLLA-PDLA, ya que como se detalla en el **capítulo 4**, el grado de cristalinidad aumenta con la proporción del isómero L en el polímero. Sin embargo, la *Figura 16* también demuestra que el estado amorfo del PLLA, una vez obtenido tras enfriar desde el estado líquido viscoso, es estable a temperatura ambiente, ya que ésta se halla bastante por debajo de la  $T_g$  del polímero puro. También se espera que la presencia de cloranfenicol ayude a evitar la cristalización parcial del PLLA.

## 7.2. MEZCLA DE FÁRMACO Y POLÍMERO EN DSC

El proceso térmico realizado para cada una de las muestras ha sido el mismo y la velocidad de cambio de temperatura ha sido constante durante todos los procesos, con un valor de 10 °C/min. En primer lugar, se equilibra la temperatura a 30 °C y, tras ello, se enfría hasta -50 °C. A continuación, tras mantener esta última temperatura constante durante un minuto, se eleva la temperatura a 190 °C y se vuelve a mantener constante este parámetro durante un minuto.

A continuación, se muestra en la *Figura 17* una comparativa de los termogramas obtenidos para diferentes concentraciones de cloranfenicol en PLLA entre 0 °C y 190 °C, ya que es en este rango de temperaturas en el que se encuentran las transiciones más importantes. Se añade a continuación la *Tabla 1*, en la que se dan los valores numéricos de las temperaturas de transición vítrea hallados para cada una de las concentraciones.

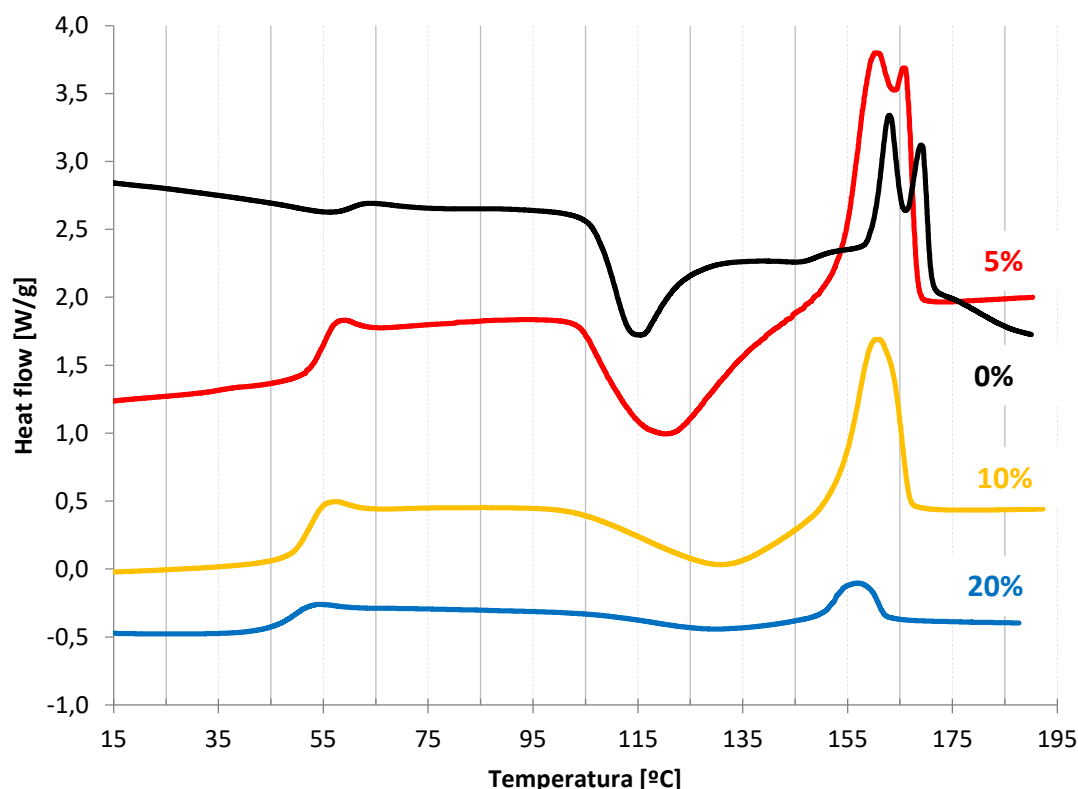


Figura 17. Termogramas obtenidos para las diferentes concentraciones de cloranfenicol en PLLA

Tabla 1. Temperaturas de transición vítrea obtenidas con DSC

Concentración de cloranfenicol	Tg(DSC)
0%	57 °C
5%	52 °C
10%	49 °C
20%	44 °C
100%	26,1 °C

De la *Figura 17* cabe comentar que el *Heatflow* del termograma obtenido para el polímero puro (0%) ha sido reescalado para obtener una representación gráfica de los termogramas ordenados en función de sus concentraciones.

De la misma manera que en los casos del cloranfenicol y el PLLA en estado puro, se determinan las temperaturas de transición vítreas utilizando la técnica detallada en el **apartado 6.1.3**.

En primer lugar, se observa que todas las transiciones vítreas se dan a temperaturas comprendidas entre la  $T_g$  del cloranfenicol y la del PLLA tal como se predecía. Por otro lado, la dependencia de la temperatura de transición vítrea con la concentración del fármaco en el polímero cumple también la tendencia esperada. Y es que se puede apreciar en la *Figura 17* que a mayor concentración de cloranfenicol en la muestra, menor es la  $T_g$  de ésta, lo que lleva a suponer un efecto plastificante del cloranfenicol sobre el PLLA. Así, se pretende a continuación, usando la ecuación de Gordon-Taylor, establecer si la transición vítrea puede predecirse en función de la concentración de la muestra. Para ello, se ajusta la función a los datos obtenidos experimentalmente para las 5 concentraciones y, tal como se muestra en la *Figura 18* se aprecia una predicción adecuada de los valores de las  $T_g$  en función de la concentración de cloranfenicol en la muestra y con un valor obtenido para la constante  $k$  de 3. Así, la ecuación de Gordon-Taylor parece ser válida también en el caso de dispersiones asimétricas, y no sólo para mezclas binarias de polímeros.

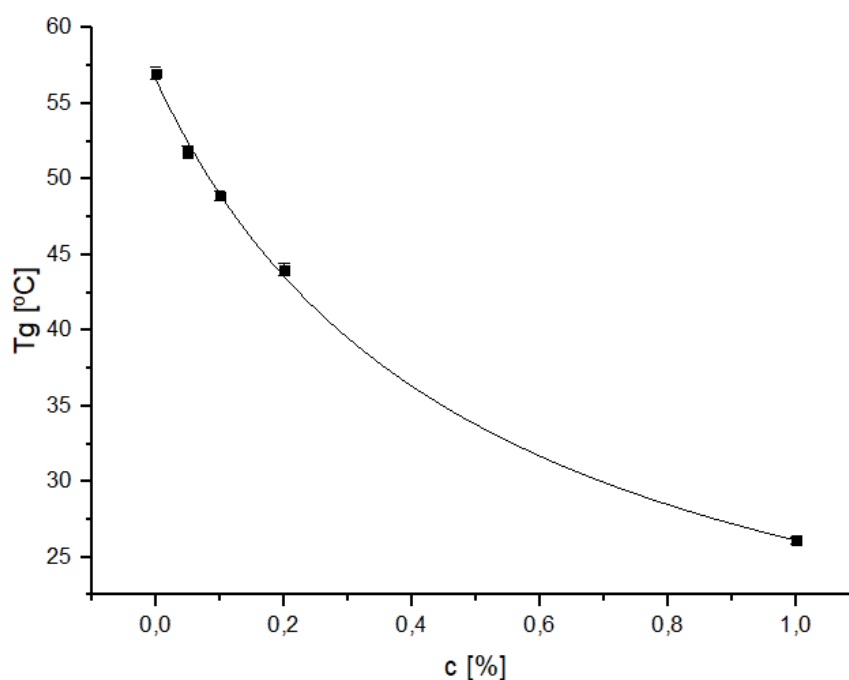


Figura 18. Ajuste de la ecuación de Gordon-Taylor a los datos experimentales

### 7.3. FÁRMACO Y POLÍMERO EN BDS

Tras la realización de la espectroscopía dieléctrica, se obtienen los espectros de la permitividad en función de la frecuencia para el rango de temperaturas establecido. En el caso de la dispersión binaria de 5% en masa de cloranfenicol en PLLA, la disolución presenta una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 51.8 °C (según DSC). Así, en las temperaturas inferiores a la transición vítrea no se muestra en el espectro el pico de la pérdida dieléctrica correspondiente a la relajación primaria, como ocurre para las temperaturas de 40 °C y 45 °C. En cambio, puede observarse el pico de la relajación para la temperatura de 50 °C, lo que lleva a intuir que la temperatura de transición vítrea obtenida por BDS es inferior a la obtenida por DSC.

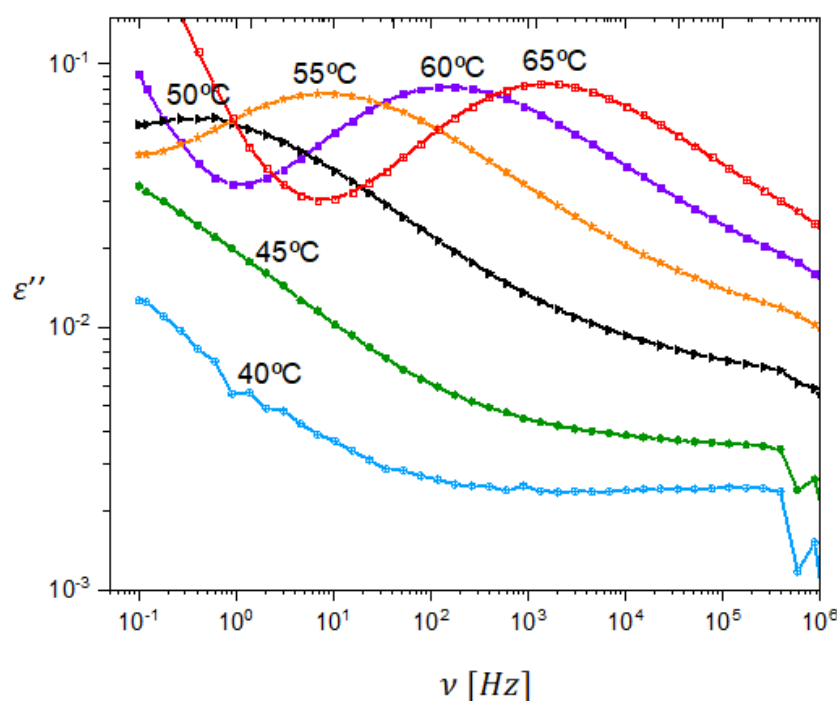


Figura 19. Espectro de la muestra de 5% de concentración de cloranfenicol en un rango de temperaturas que comprende la temperatura de transición vítrea

Los tiempos de relajación se hallan ajustando, como ya se ha comentado anteriormente, la relajación estructural con la función HN para todo el rango de temperaturas analizado. Tras obtener los tiempos de la relajación estructural  $\alpha$  ( $\tau_a$ ) para cada una de las dispersiones, los logaritmos de éstos se representan en función de  $1000/T$ . Se obtiene así la representación de Arrhenius mostrada en la Figura 20, a partir de la cual se puede obtener la temperatura de

transición vítrea de las diferentes dispersiones. Además, se ajustan los datos experimentales a la función de Vogel-Fulcher-Tammann y se muestran con líneas continuas en la *Figura 20*.

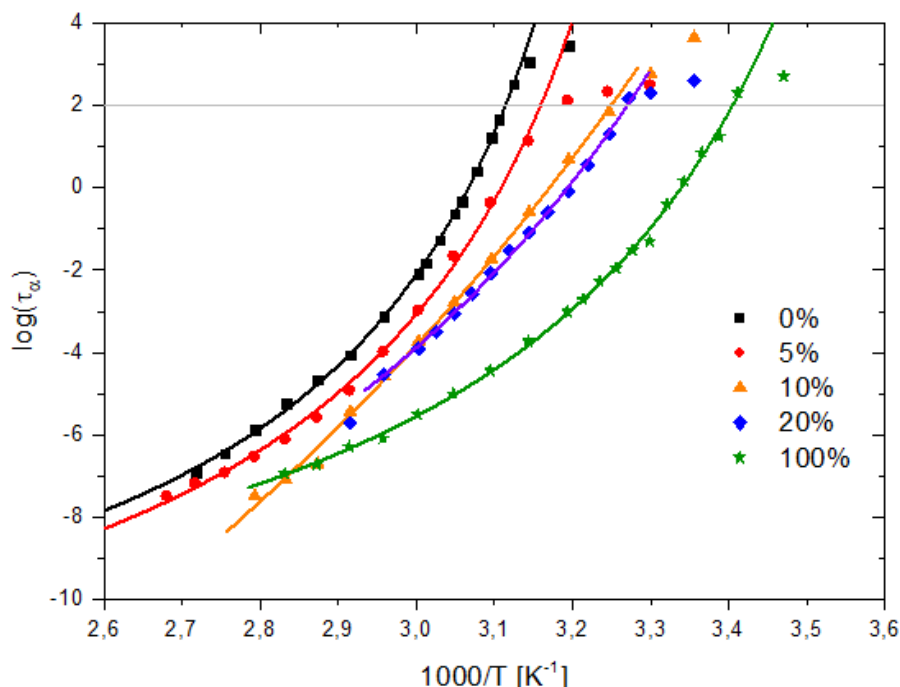


Figura 20. Representación de Arrhenius para las concentraciones utilizadas

De nuevo, se observa que el cloranfenicol ejerce un efecto plastificante sobre el PLLA, ya que al aumentar la cantidad de cloranfenicol en las dispersiones, el valor de  $1000/T$  aumenta para la  $T_g$ , lo que quiere decir que la  $T_g$ , como ya se había visto a través del análisis con DSC, disminuye a medida que aumenta la cantidad de cloranfenicol en la muestra. Las teorías de la plastificación se basan en el volumen libre. La teoría del volumen libre de J.K. Sears y J.R. Darby propone que entre las moléculas de un polímero existe, únicamente, volumen libre, y que es éste volumen libre el que permite el movimiento de las cadenas y los grupos. Así, a mayor volumen libre, mayor facilidad de movimiento de las moléculas y, por tanto, menor temperatura de transición vítrea. Puede suponerse entonces que las moléculas de cloranfenicol, siendo éstas de reducido tamaño, son capaces de penetrar en las cadenas poliméricas y reducir así sus fuerzas de atracción y, por tanto, la  $T_g$  de la mezcla.

Como se ha mencionado anteriormente, la  $T_g$  se define como la temperatura a la que el tiempo característico de la relajación  $\alpha$  llega a un valor de 100 segundos. Así, el valor del logaritmo de

éste tiene un valor de 2. De esta forma se obtienen las siguientes temperaturas de transición vítrea para cada una de las concentraciones:

*Tabla 2. Temperaturas de transición vítrea obtenidas con BDS y DSC*

Concentración de cloranfenicol	Tg(DSC)	Tg(BDS)
0%	57 °C	48 °C
5%	52 °C	43,5 °C
10%	49 °C	35 °C
20%	44 °C	33 °C
100%	26,1 °C	21 °C

Existe una clara diferencia entre las temperaturas de transición vítrea obtenidas a partir de la calorimetría diferencial de barrido y las obtenidas a través de la espectroscopía dieléctrica. Esta diferencia puede ser debida a diversos factores:

- La velocidad de variación de temperatura usada en DSC es de 10 °C/min, mientras que en BDS se realizan medidas cada 5 °C, lo que hace que la temperatura de la muestra cambie de manera más lenta y eso conlleva una variación de la temperatura a la que produce la transición vítrea. Debe tenerse presente que la transición vítrea no se produce a una temperatura definida concreta, sino que se en un rango de temperaturas dependiendo de la velocidad de calentamiento y enfriamiento de la muestra.
- No puede descartarse el hecho de que pueda quedar algún resto de los disolventes en la muestra, ya que en repetidas ocasiones, a pesar de haber elevado previamente la temperatura de la muestra para evaporar dichos disolventes, se mostraba una  $T_g$  más baja de la correspondiente a la muestra. En el caso de la espectroscopía, y teniendo en cuenta que las muestras se calentaban previo análisis a 120 °C, no puede descartarse al 100% la opción de que una quedara una pequeña cantidad de estos disolventes en la muestra que afectara los resultados.

## 7.4. Estudio del estado amorfo en las muestras

Una vez visto el hecho de que el PLLA consigue aumentar la temperatura de transición vítrea del polímero, es importante analizar si las dispersiones con las que se trabaja se mantienen en un



estado amorfo. Para ello, se decide realizar un análisis con rayos X a la dispersión del 20% de cloranfenicol, ya que siendo ésta la que contiene mayor cantidad de cloranfenicol, es la más interesante en cuanto a producción del fármaco.

El análisis de estructuras cristalinas a través de rayos X se basa en los ángulos de difracción de los rayos incidentes, es decir, los cambios en el patrón de difracción de la muestra indican cambios en la estructura cristalina (o no) de la muestra. Debido a que los átomos o moléculas, en un estado cristalino, están dispuestos de manera ordenada, los rayos dispersados por ellos tienen unas relaciones de fase definidas entre ellos. Éstas, en la mayoría de direcciones, producen una interferencia destructiva, pero cuando se produce una interferencia constructiva, se forman los rayos difractados. Así, el diagrama de difracción por rayos X muestra varios picos bien definidos a determinados ángulos en las partes cristalinas de la muestra.

Para realizar la prueba de rayos X, se tallan dos trozos de cristal cuadrados de unos 2 cm de costado que servirán como soporte de la muestra en la prueba. En ellos, se deposita una cierta cantidad de disolución y ambos se calientan. Una de las muestras es calentada (y fundida) a 190 °C, mientras la otra se calienta únicamente a 120 °C. Finalmente, se dejan enfriar a temperatura ambiente antes de realizar el ensayo. Los resultados obtenidos para ambas se reflejan en la *Figura 21*, en la que se ha introducido también la señal obtenida para el cristal de soporte sin muestra.

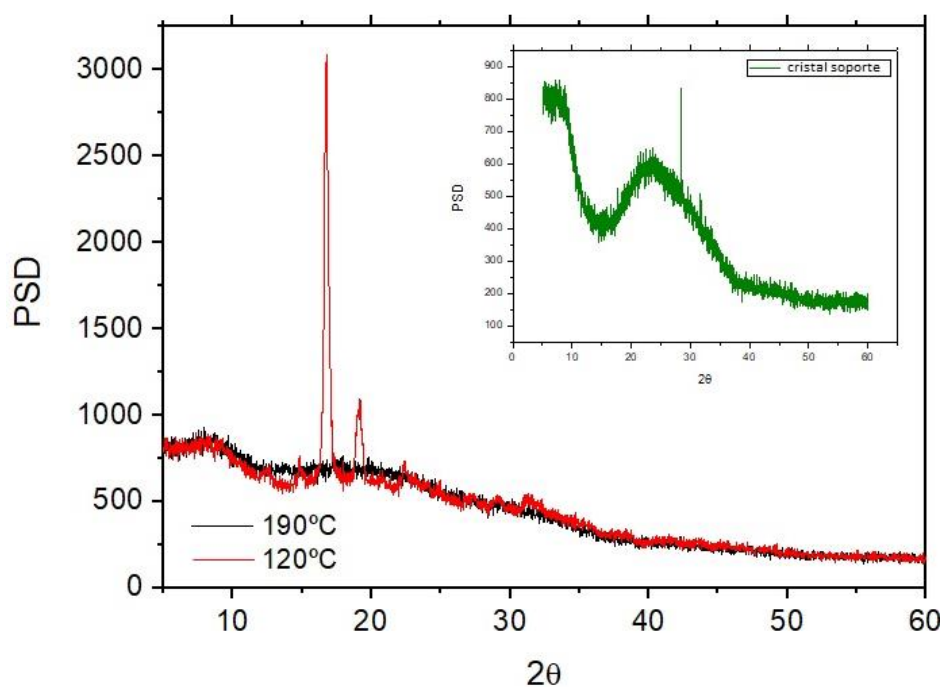


Figura 21. Difractograma obtenido para las dispersiones del 20% de cloranfenicol

Se refleja entonces que la muestra calentada a 190 °C es completamente amorfa, ya que no presenta ningún pico de cristalinidad. Por el contrario, en el difractograma de la muestra calentada a 120 °C, se observan dos picos de cristalinidad que se atribuyen al PLLA, ya que como se muestra en la *Figura 22*, los mismos picos están presentes en el difractograma del PLLA puro. Por el contrario, estos picos no guardan relación con los picos de cristalinidad mostrados en el difractograma del cloranfenicol puro (ver *Figura 23*).

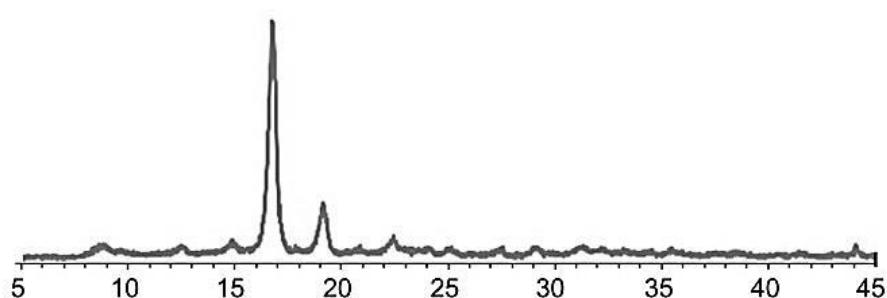


Figura 22. Difractograma PLLA puro (M.Kalani, R. Yunus. (2012). *Effect of supercritical fluid density on nanoencapsulated drug particle size using the supercritical antisolvent method.*)

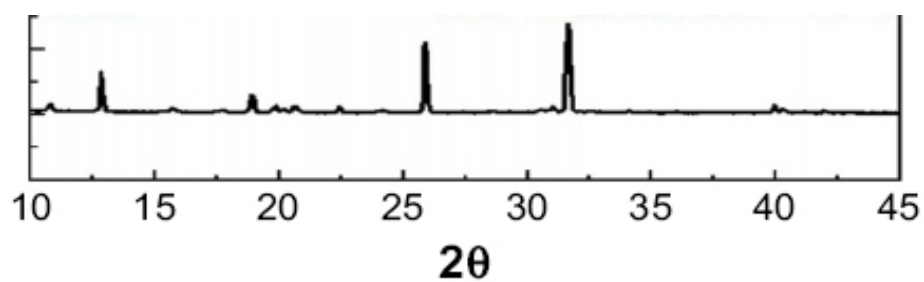


Figura 23. Difractograma Cloranfenicol puro (S. Kalita, B. Devi, R. Kandimalla, K.K. Sharma, A. Sharma, K. Kalita, A. Katak, J. Kotoky. (2014). Chloramphenicol encapsulated in poly- $\epsilon$ -caprolactone-pluronic composite: nanoparticles for treatment of MRSA-infected burn wounds.

## **CONCLUSIONES**

---

En base a los resultados obtenidos, se concluye que efectivamente, el PLLA es capaz de estabilizar el cloranfenicol, hecho reflejado en la influencia del polímero sobre el cambio de la  $T_g$  hallada en dispersiones de cloranfenicol y PLLA. Es decir, partiendo de una  $T_g$  del cloranfenicol que se halla alrededor de los 26 °C, al crear una dispersión de éste con el polímero, las moléculas del fármaco interactúan con las cadenas poliméricas, lo que hace que el cloranfenicol no tienda a cristalizar como en el estado puro y, además, aumente la temperatura a la que sucede la transición vítrea. Visto desde el punto de vista del polímero, el cloranfenicol ejerce un efecto plastificante en su dinámica de relajación macromolecular y su temperatura de transición vítrea. Así, a mayor cantidad de cloranfenicol en la muestra, menor  $T_g$  hallada. Además, se observa que la temperatura a la que se produce la transición vítrea es predecible a través de la ecuación de Gordon-Taylor, usada mayoritariamente para sistemas binarios de dos polímeros.

En cuanto a los valores hallados para las temperaturas de transición vítrea, cabe decir que, a pesar de que éstos siguen la misma tendencia en DSC y BDS, es decir, que la  $T_g$  disminuye al aumentar a cantidad de fármaco en la muestra, se da una diferencia entre los valores obtenidos por cada uno de los métodos. Esto es debido, principalmente, a la diferencia entre las velocidades de cambio de temperatura que se dan en cada técnica analítica. En DSC se cambia la temperatura a una velocidad de 10 °C/min, mientras que en BDS se realizan las medidas cada 5 °C. Se ha comentado ya la dependencia de la transición vítrea con la velocidad de cambio de temperatura y se asocia esta diferencia de valores a ello. Por otro lado, tampoco puede descartarse que puedan quedar moléculas de los disolventes en las dispersiones analizadas, a pesar de que en DSC se calientan las muestras a 190 °C en el primer ciclo, esto no ocurre en BDS. En la realización de la espectroscopía, las muestras eran calentadas a 120 °C durante unos minutos.

Se halla a través de la realización de una prueba de rayos X, que la dispersión que contiene un 20% de cloranfenicol es amorfa si es calentada y fundida a 190 °C. Este hecho es interesante porque, por una parte, lo interesante a nivel farmacéutico es conseguir la mayor concentración del fármaco en la disolución, en consecuencia, el hecho de la dispersión de mayor concentración estudiada muestre una estructura amorfa, permite establecer que se ha logrado conseguir una

estabilización del fármaco con el polímero y, además, en estado amorfo, que como se establece al inicio de este proyecto, es el principal objetivo.

Cabe mencionar, que el hecho de que el PLLA sea un polímero semicristalino, supone un impedimento en cuanto a conseguir una estructura completamente amorfa se refiere. Así, esto podría solventarse con el uso de un copolímero con una mayor proporción del enantiómero D en él, ya que se establece que a mayor cantidad de PDLA en la muestra, menor cristalinidad del polímero.

## ESTUDIO ECONÓMICO DEL PROYECTO

En este capítulo se realiza una estimación del coste de este proyecto como si se hubiera desarrollado profesionalmente, es decir, como si en este caso, el estudiante que presenta este proyecto, fuera un ingeniero junior. Además, se estima el período de desarrollo del proyecto en 5 meses, aunque de ellos, únicamente se considera el uso de los equipos de laboratorio durante los 4 primeros meses.

Así, se divide este estudio de costes en tres bloques: coste de productos, coste de equipos y materiales y coste de recursos humanos.

### Productos

En este apartado se consideran los costes de los productos utilizados en este proyecto.

Tabla 3. Costes de los productos usados

Producto	Unidades	Precio	Cantidad	coste
		€/unidad	litros/unidad	€
Acetona	1	22,00	5	22,00
Cloroformo	1	30,00	5	150,00
PLLA	1	25,00	1 kg	25,00
Cloranfenicol	1	118,00	100 g	118,00
Helio	2	80,00	20	160,00
Nitrógeno	3	50,00	20	150,00
TOTAL				625,00€

### Equipos y materiales

Para valorar el coste que ha supuesto el uso de los diferentes equipos, se debe tener presente el precio de adquisición del equipo (Q). Se plantea que éste se paga de manera fraccionada y anual en cuotas de valor A. Es decir, que se produce un interés (i) que se suma al precio de coste inicial. Por lo planteado hasta ahora, es necesario definir un plazo de amortización de los equipos, que se fija para todos en 5 años.

Los equipos han sido usados por más de un usuario a lo largo de la realización de este proyecto, por lo que se supone que el pago de la cuota anual se reparte entre los usuarios del equipo y tiempo que

éstos lo han utilizado. Contemplando todo lo anterior, se plantean las siguientes expresiones para el cálculo del coste de cada uno de los equipos en lo referido a este proyecto.

$$A = Q \frac{i(1+i)^5}{(1+i)^5 - 1} \quad (19)$$

$$Coste = \frac{A m}{u 12} \quad (20)$$

Donde  $u$  es el número total de usuarios y  $m$  es el número de meses en los que se da uso al equipo para la realización de este proyecto.

Tabla 4. Coste de los equipos y materiales utilizados

Equipo	Unidades	Precio adquisición	Amortización	Anualidad	Coste total
		€/unidad	años	€/año	€
DSC	1	19700,00	5	4301,59	286,77
Prensa selladora	1	900,00	5	196,52	13,10
BDS	1	180000,00	5	39303,82	2620,25
Ordenador	2	700,00	5	152,85	10,19
Balanza	1	1200,00	5	262,03	17,47
Incubadora con agitación	1	4500,00	5	982,60	65,51
Pinzas	1	8,50	-	-	8,50
Jeringa	10	0,50	-	-	5,00
Guantes	150	0,32	-	-	48,00
Cápsulas aluminio	20	0,80	-	-	16,00
Tapas aluminio	20	0,80	-	-	16,00
Parafilm	1	4,00 €/m <sup>2</sup>		-	4,00
Espátula	1	4,00			4,00
				<b>TOTAL</b>	<b>3114,79 €</b>

## Recursos humanos

En la Tabla 3 se referencian los costes asociados a los recursos humanos teniendo presente que se considera que la elaboración de este proyecto se realiza de manera profesional, por ello, se aplica un coste por hora equivalente al sueldo de un ingeniero junior.

Tabla 5. Coste de los recursos humanos involucrados

Actividad	Horas	Precio	Coste
	horas	€/hora	€
Laboratorio	300	20,00	6000,00
Recerca	50	20,00	1000,00
Tratamiento de datos	100	20,00	2000,00
Memoria	150	20,00	3000,00
TOTAL			12000,00 €

De esta manera, se concluye en un coste total del proyecto equivalente a la suma de los costes de cada uno de los bloques anteriores.

Tabla 6. Coste total del proyecto

Productos	3.105,79 €
Equipos	625,00 €
Recursos humanos	12.000,00 €
<b>TOTAL</b>	<b>15.730,79 €</b>



## **IMPACTO AMBIENTAL**

---

Los plásticos biodegradables son aquellos en los cuáles se produce una degradación por la acción, de forma natural, de microorganismos tales como bacterias, hongos y algas. Aunque el PLLA es un polímero sintético, es considerado un plástico renovable, y su biodegradabilidad varía en función del entorno al que es expuesto. En el cuerpo humano y animales, el PLA es fácilmente degradado. Las zonas cristalinas del PLLA son muchos más resistentes a la degradación que las zonas amorfas, por tanto, la tasa de degradación disminuye con la cristalinidad. A pesar de ello, el PLLA no supone ningún riesgo a nivel humano o medioambiental.

El cloranfenicol, en cambio, debe manipularse con protección (guantes y máscara) y, a poder ser, bajo una campana de gases, ya que éste es tóxico tanto si se inhala, como si se ingiere o si tiene contacto con los ojos.

La acetona es un compuesto inflamable que puede formar peróxidos explosivos en contacto con oxidantes fuertes, es por ello que los residuos de acetona deben recogerse en recipientes especificados para ello.

El cloroformo supone también un riesgo si se inhala o se ingiere, por ello, debe manipularse también con la protección adecuada. Dependiendo de la concentración y de la duración de la exposición al cloroformo, éste puede causar dolores de cabeza, somnolencia, mareos, náuseas, pérdida de consciencia, etc. Además, los residuos de cloroformo se deben depositar también un recipiente habilitado para disolventes orgánicos halogenados.

En cuanto a los fluidos que usan los equipos de análisis de las muestras, es decir, el nitrógeno y el helio, debe tenerse especial cuidado al tratar con las bombonas contenedoras de éstos usadas en DSC, ya que contienen gases comprimidos, lo que conlleva un cierto riesgo si no se manipulan las bombonas de manera adecuada. Por un lado, el nitrógeno líquido usado en la espectroscopía dieléctrica conlleva riesgos de abrasión por congelación y de insuficiencia respiratoria. El helio, en cambio, solo supone un riesgo humano si se halla en grandes concentraciones, ya que en este caso puede producir asfixia.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- Sears, J.K., Darby, J.R (1982). *"The Technology of Plasticizers"*. John Wiley& Sons, New York.
- M.Kalani, R. Yunus (2012). "Effect of supercritical fluid density on nanoencapsulated drug particle size using the supercritical antisolvent method". International Journal of Nanomedicine, Vol. 2012, p. 2165-2172.
- S.Kalita, B. Devi, R. Kandimalla, K.K. Sharma, A. Sharma, K. Kalita, A. Kataki, J. Kotoky (2015). *"Chloramphenicol encapsulated in poly-ε-caprolactone-pluronic composite: nanoparticles for treatment of MRSA-infected burn wounds"*. International Journal of Nanomedicine, Vol. 2015, p. 2971-2984.
- Picciochi, R. Wang, Y. alves, N.M. mano, J.F. collyd (2007) *"Glass transition of semi-crystalline PLLA with different morphologies as studied by dynamic mechanical analysis"* Colloid Polym. Sci. 285, 575–580.
- X. Cao, A. Mohamed, S.H. Gordon, J.L. Willett, D.J. Sessa (2003). *"DSC study of biodegradable poly(lactic acid) and poly(hydroxy-ester-ether) blends"*. Thermochimica. 406, 115-127.
- J.L Ford (1987). *"The use of thermal analysis in the study of solid dispersions"*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 13 (9-11).
- J.D. Badia, L. Monreal, V. Sáenz de Juano-Arbona, A. Ribes-Greus (2014). *"Dielectric spectroscopy of recycled polylactide"*. Polymer Degradation and Stability, Vol. 107, p.21-27.
- H. K. D. H, Bhadeshia (2010) *"Differential Scanning Calorimetry"*. University of Cambridge, Materials Science & Metallurgy.
- A. Ozols (2009). *"Aplicaciones de la difracción de rayos X"*. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ingeniería.
- K.A. López (2015). *"Uso de cocristales para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos"*. Revista Pensamiento Actual, Vol. 15, p. 207-215.

- L. H. Mosquera, G. Moraga, N. Martínez y M.<sup>a</sup> A. Chiralt (2010). *“Isotermas de sorción y trnasición vítrea de la pulpa de borajó”*. Revista Iberoamericana Interdisciplinar de Métodos, Modelización y Simulación, p. 54-51.
- Z.H. Stachurski (2011). *“On structure and properties of amorphous materials”*. MPDI, materials 2011, 4, p. 1564-1598.
- F. Zuluaga (2013). *“Algunas aplicacions del ácido poli-L-láctico”*. Rev. acad. colomb. cienc. exact. fis. nat. vol.37, 142.

## **Anexo A**

---

### **A1. Fichas de seguridad**

1. Ficha técnica y de seguridad del cloranfenicol
2. Ficha de seguridad de la acetona
3. Ficha de seguridad del nitrógeno líquido
4. Ficha de seguridad del cloroformo
5. Dicha técnica y de seguridad del helio

# SIGMA-ALDRICH

[sigma-aldrich.com](http://sigma-aldrich.com)

## FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD

de acuerdo al Reglamento (CE) No. 1907/2006  
Versión 6.0 Fecha de revisión 08.06.2017  
Fecha de impresión 09.01.2018

### SECCIÓN 1. Identificación de la sustancia o la mezcla y de la sociedad o la empresa

#### 1.1 Identificadores del producto

Nombre del producto : Cloramfenicol

Referencia : C0378

Marca : Sigma

REACH No. : Un número de registro no está disponible para esta sustancia, ya que la sustancia o sus usos están exentos del registro, el tonelaje anual no requiere registro o dicho registro está previsto para una fecha posterior

No. CAS : 56-75-7

#### 1.2 Usos pertinentes identificados de la sustancia o de la mezcla y usos desaconsejados

Usos identificados : Reactivos para laboratorio, Fabricación de sustancias

#### 1.3 Datos del proveedor de la ficha de datos de seguridad

Compañía : Sigma-Aldrich Química, S.L.  
Ronda de Poniente, 3  
Apto. Correos 278  
E-28760 TRES CANTOS -MADRID

Teléfono : +34 91 6619977

Fax : +34 91 6619642

E-mail de contacto : eurtechserv@sial.com

#### 1.4 Teléfono de emergencia

Teléfono de Urgencia : 900-868538 (CHEMTREC España)  
+(34)-931768545 (CHEMTREC internacional)

### SECCIÓN 2. Identificación de los peligros

#### 2.1 Clasificación de la sustancia o de la mezcla

**Clasificación de acuerdo con el Reglamento (CE) 1272/2008**

Carcinogenicidad (Categoría 2), H351

Para el texto íntegro de las Declaraciones-H mencionadas en esta sección, véase la Sección 16.

#### 2.2 Elementos de la etiqueta

**Etiquetado de acuerdo con el Reglamento (CE) 1272/2008**

Pictograma



Palabra de advertencia : Atención

Indicación(es) de peligro : H351  
Se sospecha que provoca cáncer.

Declaración(es) de prudencia : P280  
Llevar guantes/ prendas/ gafas/ máscara de protección.

Declaración Suplementaria del Peligro : ninguno(a)

Sigma - C0378

Página 1 de 8

## 2.3 Otros Peligros

Esta sustancia/mezcla no contiene componentes que se consideren que sean bioacumulativos y tóxicos persistentes (PBT) o muy bioacumulativos y muy persistentes (vPvB) a niveles del 0,1% o superiores.

## SECCIÓN 3. Composición/información sobre los componentes

### 3.1 Sustancias

Sinónimos : D-(-)-*threo*-2-Dichloroacetamido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediolChloromycetinD-(-)-*threo*-2,2-Dichloro-N-[β-hydroxy-α-(hydroxymethyl)-β-(4-nitrophenyl)ethyl]acetamideD-*threo*-2,2-Dichloro-N-[β-hydroxy-α-(hydroxymethyl)-4-nitrophenethyl]acetamide

Formula : C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Peso molecular : 323,13 g/mol

No. CAS : 56-75-7

No. CE : 200-287-4

#### Ingredientes peligrosos de acuerdo con el Reglamento (CE) N° 1272/2008

Componente	Clasificación	Concentración
<b>Chloramphenicol</b>		
No. CAS 56-75-7	Carc. 2; H351	<= 100 %
No. CE 200-287-4		

Para el texto integro de las Declaraciones-H mencionadas en esta sección, véase la Sección 16.

## SECCIÓN 4. Primeros auxilios

### 4.1 Descripción de los primeros auxilios

#### Recomendaciones generales

Consultar a un médico. Mostrar esta ficha de seguridad al doctor que esté de servicio.

#### Si es inhalado

Si aspiró, mueva la persona al aire fresco. Si ha parado de respirar, hacer la respiración artificial. Consultar a un médico.

#### En caso de contacto con la piel

Eliminar lavando con jabón y mucha agua. Consultar a un médico.

#### En caso de contacto con los ojos

Lavarse abundantemente los ojos con agua como medida de precaución.

#### Por ingestión

Nunca debe administrarse nada por la boca a una persona inconsciente. Enjuague la boca con agua. Consultar a un médico.

### 4.2 Principales síntomas y efectos, agudos y retardados

Los síntomas y efectos más importantes conocidos se describen en la etiqueta (ver sección 2.2) y / o en la sección 11

### 4.3 Indicación de toda atención médica y de los tratamientos especiales que deban dispensarse inmediatamente

Sin datos disponibles

## SECCIÓN 5. Medidas de lucha contra incendios

### 5.1 Medios de extinción

#### Medios de extinción apropiados

Usar agua pulverizada, espuma resistente al alcohol, polvo seco o dióxido de carbono.

- 5.2 Peligros específicos derivados de la sustancia o la mezcla**  
Sin datos disponibles
- 5.3 Recomendaciones para el personal de lucha contra incendios**  
Si es necesario, usar equipo de respiración autónomo para la lucha contra el fuego.
- 5.4 Otros datos**  
Sin datos disponibles

---

#### SECCIÓN 6. Medidas en caso de vertido accidental

- 6.1 Precauciones personales, equipo de protección y procedimientos de emergencia**  
Utilícese equipo de protección individual. Evite la formación de polvo. Evitar respirar los vapores, la neblina o el gas. Asegúrese una ventilación apropiada. Evacuar el personal a zonas seguras. Evitar respirar el polvo.  
Equipo de protección individual, ver sección 8.
- 6.2 Precauciones relativas al medio ambiente**  
Impedir nuevos escapes o derrames si puede hacerse sin riesgos. No dejar que el producto entre en el sistema de alcantarillado.
- 6.3 Métodos y material de contención y de limpieza**  
Recoger y preparar la eliminación sin originar polvo. Limpiar y traspalar. Guardar en contenedores apropiados y cerrados para su eliminación.
- 6.4 Referencia a otras secciones**  
Para eliminación de desechos ver sección 13.

---

#### SECCIÓN 7. Manipulación y almacenamiento

- 7.1 Precauciones para una manipulación segura**  
Evítese el contacto con los ojos y la piel. Evítese la formación de polvo y aerosoles.  
Debe disponer de extracción adecuada en aquellos lugares en los que se forma polvo.  
Ver precauciones en la sección 2.2
- 7.2 Condiciones de almacenamiento seguro, incluidas posibles incompatibilidades**  
Conservar el envase herméticamente cerrado en un lugar seco y bien ventilado. Almacenar en un lugar fresco.
- 7.3 Usos específicos finales**  
Aparte de los usos mencionados en la sección 1.2 no se estipulan otros usos específicos

---

#### SECCIÓN 8. Controles de exposición/protección individual

- 8.1 Parámetros de control**  
**Componentes con valores límite ambientales de exposición profesional.**  
No contiene sustancias con valores límites de exposición profesional.
- 8.2 Controles de la exposición**  
**Controles técnicos apropiados**  
Manipular con las precauciones de higiene industrial adecuadas, y respetar las prácticas de seguridad. Lávense las manos antes de los descansos y después de terminar la jornada laboral.
- Protección personal**  
**Protección de los ojos/ la cara**  
Gafas de seguridad con protecciones laterales conformes con la EN166 Use equipo de protección para los ojos probado y aprobado según las normas gubernamentales correspondientes, tales como NIOSH (EE.UU.) o EN 166 (UE).
- Protección de la piel**  
Manipular con guantes. Los guantes deben ser inspeccionados antes de su uso. Utilice la técnica correcta de quitarse los guantes (sin tocar la superficie exterior del guante) para evitar el contacto de la piel con este producto. Deseche los guantes contaminados después de su uso, de conformidad con las leyes aplicables y buenas prácticas de laboratorio. Lavar y secar las manos.

Sigma - C0378

Pagina 3 de 8

Los guantes de protección seleccionados deben de cumplir con las especificaciones de la Directiva de la UE 89/686/CEE y de la norma EN 374 derivado de ello.

**Sumerción**

Material: Caucho nitrilo

espesura mínima de capa: 0,11 mm

tiempo de penetración: 480 min

Material probado: Dermatrill® (KCL 740 / Aldrich Z677272, Talla M)

**Salpicaduras**

Material: Caucho nitrilo

espesura mínima de capa: 0,11 mm

tiempo de penetración: 480 min

Material probado: Dermatrill® (KCL 740 / Aldrich Z677272, Talla M)

origen de datos: KCL GmbH, D-36124 Eichenzell, Teléfono +49 (0)6659 87300, e-mail

sales@kcl.de, Método de prueba: EN374

Si es utilizado en solución, o mezclado con otras sustancias, y bajo condiciones diferentes de la EN 374, ponerse en contacto con el proveedor de los guantes aprobados CE. Esta recomendación es meramente aconsejable y deberá ser evaluada por un responsable de seguridad e higiene industrial familiarizado con la situación específica de uso previsto por nuestros clientes. No debe interpretarse como una aprobación de oferta para cualquier escenario de uso específico.

**Protección Corporal**

Indumentaria impermeable. El tipo de equipamiento de protección debe ser elegido según la concentración y la cantidad de sustancia peligrosa al lugar específico de trabajo.

**Protección respiratoria**

Donde el asesoramiento de riesgo muestre que los respiradores purificadores toda la cara tipo N100 (EEUU) o tipo P3 (EN 143) y cartuchos de respuesta única protección, usar un respirador suministrado que cubra toda la cara. Usar respiradores y componentes testados y aprobados bajo los estándares gubernamentales apropiados como NIOSH (EEUU) o CEN (UE)

**Control de exposición ambiental**

Impedir nuevos escapes o derrames si puede hacerse sin riesgos. No dejar que el producto entre en el sistema de alcantarillado.

---

**SECCIÓN 9. Propiedades físicas y químicas**

**9.1 Información sobre propiedades físicas y químicas básicas**

a) Aspecto	Forma: cristalino Color: amarillo claro
b) Olor	Sin datos disponibles
c) Umbral olfativo	Sin datos disponibles
d) pH	Sin datos disponibles
e) Punto de fusión/ punto de congelación	149 °C
f) Punto inicial de ebullición e intervalo de ebullición	Sin datos disponibles
g) Punto de inflamación	Sin datos disponibles
h) Tasa de evaporación	Sin datos disponibles
i) Inflamabilidad (sólido, gas)	Sin datos disponibles
j) Inflamabilidad superior/inferior o límites explosivos	Sin datos disponibles

Sigma - C0378

Página 4 de 8



k)	Presión de vapor	Sin datos disponibles
l)	Densidad de vapor	Sin datos disponibles
m)	Densidad relativa	Sin datos disponibles
n)	Solubilidad en agua	prácticamente insoluble
o)	Coeficiente de reparto n-octanol/agua	Sin datos disponibles
p)	Temperatura de auto- inflamación	Sin datos disponibles
q)	Temperatura de descomposición	Sin datos disponibles
r)	Viscosidad	Sin datos disponibles
s)	Propiedades explosivas	Sin datos disponibles
t)	Propiedades comburentes	Sin datos disponibles

## 9.2 Otra información de seguridad

Solubilidad en otros disolventes	Etolol
-------------------------------------	--------

## SECCIÓN 10. Estabilidad y reactividad

### 10.1 Reactividad

Sin datos disponibles

### 10.2 Estabilidad química

Estable bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas.

### 10.3 Posibilidad de reacciones peligrosas

Sin datos disponibles

### 10.4 Condiciones que deben evitarse

Sin datos disponibles

### 10.5 Materiales incompatibles

Ácidos, Cloruros de ácido, Anhídridos de ácido, Oxidantes

### 10.6 Productos de descomposición peligrosos

Productos de descomposición peligrosos formados en condiciones de incendio. - Óxidos de carbono, Óxidos de nitrógeno (NOx), Gas cloruro de hidrógeno  
Otros productos de descomposición peligrosos - Sin datos disponibles  
En caso de incendio: véase sección 5

## SECCIÓN 11. Información toxicológica

### 11.1 Información sobre los efectos toxicológicos

#### Toxicidad aguda

DL50 Oral - Rata - 2.500 mg/kg

DL50 Intraperitoneal - Rata - 1.811 mg/kg

DL50 Intraperitoneal - Ratón - 1.100 mg/kg

#### Corrosión o irritación cutáneas

Sin datos disponibles

#### Lesiones o irritación ocular graves

Sin datos disponibles

#### Sensibilización respiratoria o cutánea

La exposición prolongada o repetida puede provocar reacciones alérgicas en algunos sujetos sensibles.

Sigma - C0378

Página 5 de 8

#### **Mutagenicidad en células germinales**

Se han observado efectos mutagénicos en experimentos de laboratorio.

Rata  
Hígado  
daño en ADN

Ratón  
análisis citogenéticos

#### **Carcinogenicidad**

Este producto es o contiene un componente probablemente cancerígeno en humanos, según determinado basado en su clasificación por IARC (International Agency for Research on Cancer; Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer), OSHA (Occupational Safety and Health Agency; Agencia de Seguridad e Higiene del Trabajo) de los Estados Unidos, ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists; Conferencia de Higienistas Industriales Gubernamentales de los Estados Unidos), NTP (National Toxicology Program; Programa Nacional de Toxicología) de los Estados Unidos y EPA (Environmental Protection Agency; Agencia para la Protección del Medio Ambiente) de los Estados Unidos.

Supuestos agentes carcinógenos humanos

IARC: 2A - Grupo 2A: Probablemente carcinogénico para los humanos (Chloramphenicol)

#### **Toxicidad para la reproducción**

Sin datos disponibles

#### **Toxicidad específica en determinados órganos - exposición única**

Sin datos disponibles

#### **Toxicidad específica en determinados órganos - exposiciones repetidas**

Sin datos disponibles

#### **Peligro de aspiración**

Sin datos disponibles

#### **Información Adicional**

RTECS: AB6825000

Náusea, Dolor de cabeza, Vómitos

Según nuestras informaciones, creemos que no se han investigado adecuadamente las propiedades químicas, físicas y toxicológicas.

Hígado - Irregularidades - Con base en la evidencia humana

---

### **SECCIÓN 12. Información ecológica**

#### **12.1 Toxicidad**

Toxicidad para las dafnias y otros invertebrados acuáticos CE50 - Daphnia magna (Pulga de mar grande) - 345 mg/l - 48 h

#### **12.2 Persistencia y degradabilidad**

Sin datos disponibles

#### **12.3 Potencial de bioacumulación**

Sin datos disponibles

#### **12.4 Movilidad en el suelo**

Sin datos disponibles

#### **12.5 Resultados de la valoración PBT y mPmB**

Esta sustancia/mezcla no contiene componentes que se consideren que sean bioacumulativos y tóxicos persistentes (PBT) o muy bioacumulativos y muy persistentes (vPvB) a niveles del 0,1% o superiores.

Sigma - C0378

Página 6 de 8

## 12.6 Otros efectos adversos

Sin datos disponibles

## SECCIÓN 13. Consideraciones relativas a la eliminación

### 13.1 Métodos para el tratamiento de residuos

#### Producto

Ofertar el sobrante y las soluciones no-aprovechables a una compañía de vertidos acreditada. Disolver o mezclar el producto con un solvente combustible y quemarlo en un incinerador apto para productos químicos provisto de postquemador y lavador. Los residuos deben eliminarse de acuerdo con la directiva sobre residuos 2008/98/CE así como con otras normativas locales o nacionales. Deje los productos químicos en sus recipientes originales. No los mezcle con otros residuos. Maneje los recipientes sucios como el propio producto.

#### Envases contaminados

Eliminar como producto no usado.

## SECCIÓN 14. Información relativa al transporte

### 14.1 Número ONU

ADR/RID: - IMDG: - IATA: -

### 14.2 Designación oficial de transporte de las Naciones Unidas

ADR/RID: Mercancía no peligrosa  
IMDG: Not dangerous goods  
IATA: Not dangerous goods

### 14.3 Clase(s) de peligro para el transporte

ADR/RID: - IMDG: - IATA: -

### 14.4 Grupo de embalaje

ADR/RID: - IMDG: - IATA: -

### 14.5 Peligros para el medio ambiente

ADR/RID: no IMDG Marine pollutant: no IATA: no

### 14.6 Precauciones particulares para los usuarios

Sin datos disponibles

## SECCIÓN 15. Información reglamentaria

### 15.1 Reglamentación y legislación en materia de seguridad, salud y medio ambiente específicas para la sustancia o la mezcla

La hoja técnica de seguridad cumple con los requisitos de la Reglamento (CE) No. 1907/2006.

### 15.2 Evaluación de la seguridad química

Para este producto no se ha llevado a cabo una evaluación de la seguridad química

## SECCIÓN 16. Otra información

### Texto íntegro de las Declaraciones-H referidas en las secciones 2 y 3.









H351 Se sospecha que provoca cáncer.

#### Otros datos

Copyright 2016 Sigma-Aldrich Co. LLC. Se autoriza la reproducción en número ilimitado de copias para uso exclusivamente interno.

La información indicada arriba se considera correcta pero no pretende ser exhaustiva y deberá utilizarse únicamente como orientación. La información contenida en este documento esta basada en el presente estado de nuestro conocimiento y es aplicable a las precauciones de seguridad apropiadas para el producto. No representa ninguna garantía de las propiedades del producto. La Corporación Sigma-Aldrich y sus Compañías Afiliadas, no responderán por ningún daño resultante de la

## Fichas Internacionales de Seguridad Química

ACETONA		ICSC: 0087 Abril 2009	
<b>CAS:</b> 67-64-1 <b>RTECS:</b> AL3150000 <b>NU:</b> 1090 <b>CE Índice Anexo I:</b> 606-001-00-8 <b>CE / EINECS:</b> 200-662-2	<b>2-Propanona</b> <b>Dimetil cetona</b> <b>Metil cetona</b> $C_3H_6O / CH_3-CO-CH_3$ <b>Masa molecular:</b> 58.1		
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
<b>INCENDIO</b>	Altamente inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar.	Polvo, espuma resistente al alcohol, agua en grandes cantidades o dióxido de carbono.
<b>EXPLOSIÓN</b>	Las mezclas vapor/aire son explosivas. El calentamiento intenso puede producir aumento de la presión con riesgo de estallido.	Sistema cerrado, ventilación, equipo eléctrico y de alumbrado a prueba de explosión. NO utilizar aire comprimido para llenar, vaciar o manipular. Utilícense herramientas manuales no generadoras de chispas.	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICIÓN			
<b>Inhalación</b>	Dolor de garganta. Tos. Confusión mental. Dolor de cabeza. Vértigo. Somnolencia. Pérdida del conocimiento.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio y reposo. Proporcionar asistencia médica.
<b>Piel</b>	Piel seca.	Guantes de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar y lavar la piel con agua y jabón.
<b>Ojos</b>	Enrojecimiento. Dolor. Visión borrosa.	Gafas de protección de seguridad.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad). Proporcionar asistencia médica.
<b>Ingestión</b>	Náuseas. Vómitos. (Ver Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo. Lavarse las manos antes de comer.	Enjuagar la boca. Proporcionar asistencia médica.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
Eliminar toda fuente de ignición. Ventilar. Protección personal: filtro para gases y vapores orgánicos de bajo punto de ebullición adaptado a la concentración de la sustancia en el aire. NO verterlo en el alcantarillado. Recoger el líquido procedente de la fuga en recipientes precintables. Absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. Eliminarlo a continuación con agua abundante.		Clasificación UE Símbolo: F, Xi R: 11-36-66-67 S: (2)-9-16-26 Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 3 Grupo de Envasado NU: II Clasificación GHS Peligro Líquido y vapores muy inflamables. Provoca irritación ocular.	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	
Código NFPA: H1; F3; R0		A prueba de incendio. Separado de: Ver Peligros Químicos. Almacenar en un área sin acceso a desagües o alcantarillas.	
Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2009 <div>        </div>			

VÉASE INFORMACIÓN IMPORTANTE AL DORSO

## Fichas Internacionales de Seguridad Química

ACETONA		ICSC: 0087
DATOS IMPORTANTES		
<b>ESTADO FÍSICO; ASPECTO</b> Líquido incoloro de olor característico.	<b>VÍAS DE EXPOSICIÓN</b> La sustancia se puede absorber por inhalación.	
<b>PELIGROS FÍSICOS</b> El vapor es más denso que el aire y puede extenderse a ras del suelo. Posible ignición en punto distante.	<b>RIESGO DE INHALACIÓN</b> Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar bastante rápidamente una concentración nociva en el aire, sin embargo, más rápidamente por pulverización o cuando se dispersa.	
<b>PELIGROS QUÍMICOS</b> La sustancia puede formar peróxidos explosivos en contacto con oxidantes fuertes tales como ácido acético, ácido nítrico y peróxido de hidrógeno. Reacciona con cloroformo y bromoformo en medio básico, originando peligro de incendio y explosión. Ataca a los plásticos.	<b>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN</b> La sustancia irrita los ojos y el tracto respiratorio. La exposición a altas concentraciones puede producir disminución del estado de alerta.	
<b>LÍMITES DE EXPOSICIÓN</b> TLV: 500 ppm como TWA, 750 ppm como STEL. A4 (no clasificable como cancerígeno humano). BEI establecido (ACGIH 2009). LEP UE: 500 ppm, 1210 mg/m³ como TWA (EU 2000). Recomendación del SCOEL disponible.	<b>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA</b> El líquido desengrasa la piel. El contacto repetido puede producir piel seca y agrietada.	
PROPIEDADES FÍSICAS		
Punto de ebullición: 56°C Punto de fusión: -95°C Densidad relativa (agua = 1): 0.8 Solubilidad en agua: miscible. Presión de vapor, kPa a 20°C: 24 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 2.0	Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1.2 Punto de inflamación: -18°C c.c. Temperatura de autoignición: 465°C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 2.2-13 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: -0.24 Viscosidad, mm²/s a 40 °C: 0.34	
DATOS AMBIENTALES		
NOTAS		
El consumo de bebidas alcohólicas aumenta el efecto nocivo.		
INFORMACIÓN ADICIONAL		
Límites de Exposición Profesional (INSHT 2011):  VLA-ED: 500 ppm; 1210 mg/m³  VLB: 50 mg/l en orina. Nota I.		
<b>NOTA LEGAL</b>	Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.	
© IPCS, CE 2009		

## Fichas Internacionales de Seguridad Química

### NITROGENO (líquido refrigerado)

ICSC: 1199

 <p>NITROGENO (líquido refrigerado) Nitrógeno líquido (licuado) <math>N_2</math> Masa molecular: 28.01</p> <p>Nº CAS 7727-37-9 Nº RTECS QW9700000 Nº ICSC 1199 Nº NU 1977</p> 			
TIPOS DE PELIGRO/ EXPOSICION	PELIGROS/ SINTOMAS AGUDOS	PREVENCION	PRIMEROS AUXILIOS/ LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	No combustible. El calentamiento intenso puede producir aumento de la presión con riesgo de estallido.		En caso de incendio en el entorno: están permitidos todos los agentes extintores.
EXPLOSION			
EXPOSICION			
• INHALACION	Asfixia. Ver notas.	Ventilación.	Aire limpio, reposo, respiración artificial si estuviera indicada y proporcionar asistencia médica.
• PIEL	EN CONTACTO CON LIQUIDO: CONGELACION.	Guantes aislantes del frío.	EN CASO DE CONGELACION: aclarar con agua abundante, NO quitar la ropa y proporcionar asistencia médica.
• OJOS	Dolor, quemaduras profundas graves. Además, ver Piel	Gafas ajustadas de seguridad.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
• INGESTION			
DERRAMAS Y FUGAS		ALMACENAMIENTO	ENVASADO Y ETIQUETADO
Ventilar. NO verter NUNCA chorros de agua sobre el líquido. Traje de protección química, incluyendo equipo autónomo de respiración.		A prueba de incendio, si está en local cerrado. Mantener en lugar bien ventilado.	Botella especial aislada. Clasificación de Peligros NU: 2.2
VEASE AL DORSO INFORMACION IMPORTANTE			
ICSC: 1199		Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión de las Comunidades Europeas © CCE, IPCS, 2005	



## Fichas Internacionales de Seguridad Química









### NITROGENO (líquido refrigerado)

ICSC: 1199

D A T O S  I M P O R T A N T E S	<b>ESTADO FISICO; ASPECTO</b> Líquido incoloro, inodoro, extremadamente frío.		<b>VIAS DE EXPOSICION</b> La sustancia se puede absorber por inhalación.
	<b>PELIGROS FISICOS</b> El gas frío es más pesado que el aire y puede acumularse a nivel del suelo, causando una deficiencia de oxígeno con riesgo de asfixia.		<b>RIESGO DE INHALACION</b> Al producirse pérdidas en zonas confinadas este líquido se evapora muy rápidamente originando una saturación total del aire con grave riesgo de asfixia (véanse Notas).
	<b>LIMITES DE EXPOSICION</b> TLV: asfixiante simple (ACGIH 2004). MAK no establecido.		<b>EFFECTOS DE EXPOSICION DE CORTA DURACION</b> El líquido puede producir congelación.
	<b>PROPIEDADES FISICAS</b>		Densidad del líquido en el punto de ebullición: 0.808 kg/l Solubilidad en agua: escasa
	<b>DATOS AMBIENTALES</b>		
<b>NOTAS</b>			
Altas concentraciones en el aire producen una deficiencia de oxígeno con riesgo de pérdida de conocimiento o muerte. Comprobar el contenido de oxígeno antes de entrar en la zona.			
Ficha de emergencia de transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-20S1977 o 20G3A Código NFPA: H 3; F 0; R 0;			
<b>INFORMACION ADICIONAL</b>			
FISQ: 4-157 NITROGENO (líquido)		Los valores LEP pueden consultarse en línea en la siguiente dirección <a href="http://www.insht.es">www.insht.es</a>	
ICSC: 1199		NITROGENO (líquido refrigerado)	
© CCE, IPCS, 2005			
NOTA LEGAL IMPORTANTE:		Ni la CCE ni la IPCS ni sus representantes son responsables del posible uso de esta información. Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales.	

© INSHT

## Fichas Internacionales de Seguridad Química


CLOROFORMO			ICSC: 0027 Abril 2000
CAS: RTECS: NU: CE Índice Anexo I: CE / EINECS:	67-66-3 FS9100000 1888 602-006-00-4 200-663-8	Triclorometano Tricloruro de metilo Tricloruro de formilo CHCl <sub>3</sub> Masa molecular: 119.4	
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	No combustible. Véanse Notas. En caso de incendio se desprenden humos (o gases) tóxicos e irritantes.		En caso de incendio en el entorno: usar agente de extinción adecuado.
EXPLOSIÓN			En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICIÓN		¡HIGIENE Estricta! ¡EVITAR LA EXPOSICION DE ADOLESCENTES Y NIÑOS!	
Inhalación	Tos. Vértigo. Somnolencia. Dolor de cabeza. Náuseas. Pérdida del conocimiento.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo. Respiración artificial si estuviera indicada. Proporcionar asistencia médica.
Piel	Enrojecimiento. Dolor. Piel seca.	Guantes de protección. Traje de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar la piel con agua abundante o ducharse. Proporcionar asistencia médica.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor.	Pantalla facial o protección ocular combinada con la protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Dolor abdominal. Vómitos. (para mayor información, véase Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca. Dar a beber agua abundante. Reposo. Proporcionar asistencia médica.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
Evacuar la zona de peligro. Consultar a un experto. Recoger, en la medida de lo posible, el líquido que se derrama y el ya derramado en recipientes herméticos. Absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. NO permitir que este producto químico se incorpore al ambiente. (Protección personal adicional: traje de protección completa incluyendo equipo autónomo de respiración).		Envase irrompible; colocar el envase frágil dentro de un recipiente irrompible cerrado. No transportar con alimentos y piensos. Clasificación UE Símbolo: Xn R: 22-38-40-48/20/22 S: (2-)36/37 Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 6.1 Grupo de Envasado NU: III	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	
Ficha de emergencia de transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-61S1888 Código NFPA: H 2; F 0; R 0;		Separado de alimentos y piensos y materiales incompatibles (Véanse Peligros Químicos). Ventilación a ras del suelo.	
Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2005			
<div><div> International Programme on Chemical Safety</div><div> WHO</div><div> ILO</div><div> UNEP</div><div></div><div> MINISTERIO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL</div><div> INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO</div></div>			

VÉASE INFORMACIÓN IMPORTANTE AL DORSO



## Fichas Internacionales de Seguridad Química

CLOROFORMO		ICSC: 0027
DATOS IMPORTANTES		
<p><b>ESTADO FÍSICO; ASPECTO</b> Líquido incoloro volátil, de olor característico.</p> <p><b>PELIGROS FÍSICOS</b> El vapor es más denso que el aire .</p> <p><b>PELIGROS QUÍMICOS</b> En contacto con superficies calientes o con llamas esta sustancia se descompone formando humos tóxicos y corrosivos (cloruro de hidrógeno ICSC0163, fosgeno ICSC0007 y vapores de cloro ICSC0126). Reacciona violentamente con bases fuertes, oxidantes fuertes, algunos metales, como aluminio, magnesio y zinc, originando peligro de incendio y explosión. Ataca plástico, caucho y revestimientos.</p> <p><b>LÍMITES DE EXPOSICIÓN</b> TLV (como TWA): 10 ppm; A3 (ACGIH 2004). MAK: 0.5 ppm; 2.5 mg/m³; Carcinógeno categoría 4, H (absorción dérmica), Categoría de limitación de pico: II(2), Riesgo para el embarazo: grupo C (DFG 2004).</p>	<p><b>VÍAS DE EXPOSICIÓN</b> La sustancia se puede absorber por inhalación a través de la piel y por ingestión.</p> <p><b>RIESGO DE INHALACIÓN</b> Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar muy rápidamente una concentración nociva en el aire.</p> <p><b>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN</b> La sustancia irrita los ojos. La sustancia puede causar efectos en el sistema nervioso central, hígado y riñón. Los efectos pueden aparecer de forma no inmediata. Se recomienda vigilancia médica.</p> <p><b>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA</b> El líquido desengrasa la piel. La sustancia puede afectar al hígado y al riñón. Esta sustancia es posiblemente carcinógena para los seres humanos.</p>	
PROPIEDADES FÍSICAS		
<p>Punto de ebullición: 62°C Punto de fusión: -64°C Densidad relativa (agua = 1): 1,48 Solubilidad en agua, g/100 ml a 20°C: 0,8 Presión de vapor, kPa a 20°C: 21,2 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 4,12</p>	<p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1,7 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: 1,97</p>	
DATOS AMBIENTALES		
<p>La sustancia es tóxica para los organismos acuáticos.</p>		
NOTAS		
<p>Se puede volver combustible por la adición de pequeñas cantidades de una sustancia inflamable o por el aumento del contenido de oxígeno en el aire. El consumo de bebidas alcohólicas aumenta el efecto nocivo. Está indicado examen médico periódico dependiendo del grado de exposición. La alerta por el olor es insuficiente. NO utilizar cerca de un fuego, una superficie caliente o mientras se trabaja en soldadura. Esta ficha ha sido parcialmente actualizada en abril de 2005: ver Límites de exposición.</p>		
INFORMACIÓN ADICIONAL		
<p>Límites de exposición profesional (INSHT 2011): VLA-ED: 2 ppm; 10 mg/m³</p> <p>Notas: vía dérmica. Esta sustancia tiene establecidas restricciones a la fabricación, comercialización o al uso especificadas en el Reglamento REACH. Agente químico que tiene establecido un valor límite indicativo por la UE.</p>		
<p><b>NOTA LEGAL</b> Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.</p> <p>© IPCS, CE 2005</p>		

 <b>FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD</b>	Página: 1 / 3
	Versión: 0
	Fecha: 10/02/2011
	Número de FDS: 061A

<b>HELIO COMPRIMIDO</b>
-------------------------


  

<b>1 Identificación de la sustancia/mezcla y de la sociedad/empresa</b>
-------------------------------------------------------------------------

**Nombre comercial :** HELIO COMPRIMIDO  
**Fórmula química :** He  
**Número de registro :** Figura en la lista del Anexo IV / V de REACH, exento de solicitud de registro  
**Usos pertinentes conocidos de la sustancia o de la mezcla y usos desaconsejados :** Industrial y profesional. Llevar a cabo evaluación de riesgo antes de usar.  
**Identificación de la Compañía :** PRAXAIR ESPAÑA, S.L.U.  
Orense, 11 - 5ª Planta  
28020 Madrid  
**Dirección email (persona competente) :** contact\_espana@praxair.com  
**Teléfono (persona competente) :** (+34)914533000  
**Teléfono de emergencia en Transporte Líquido (24 h) :** (+34)915974453  
**Teléfono de emergencia en Instalaciones (24 h) :** (+34)902213000  
**Teléfono de emergencia en Gases Especiales (24 h) :** (+34)917863432

<b>2 Identificación de los peligros</b>
-----------------------------------------

**CLASIFICACIÓN DE LA SUSTANCIA O DE LA MEZCLA :**  
**Clase y categoría de riesgo, :**  
**Código de Normativa CE 1272/2008 (CLP) :**  
• Peligros físicos : Gases a presión - Gases comprimidos - Atención (H280)  
**Clasificación 67/548 CE o 1999/45 CE :** No incluido en el anexo VI.  
No clasificada como mezcla/sustancia peligrosa.  
No requiere etiquetado CE.  
**ELEMENTOS DE LA ETIQUETA :**  
**Reglamento de Etiquetado CE 1272/2008 (CLP) :**  
• Pictogramas de peligro :   
GHS04  
• Palabra de advertencia : Atención  
• Indicación de peligro : H280 : Contiene gas a presión; peligro de explosión en caso de calentamiento.  
• Consejos de prudencia :  
- Almacenamiento : P403 : Almacenar en un lugar bien ventilado.  
**Etiquetado 67/548 CE o 1999/45 CE :**  
• Símbolo(s) : Ninguno/a.  
• Frase(s) R : Ninguno/a.  
• Frase(s) S : Ninguno/a.  
**OTROS PELIGROS :**  
Otros peligros : Asfixiante a altas concentraciones.

<b>3 Composición/información sobre los componentes</b>
--------------------------------------------------------

**Sustancia / Mezcla :** Sustancia.  
**Nombre del componente :** Helio  
**Contenido :** 100 %  
**Nº CAS :** 7440-59-7  
**Nº EC :** 231-168-5  
**Nº Índice :** -----  
**Clasificación :** Press. Gas (H280) Press. Gas (H280)  
**Nota :** Figura en la lista del Anexo IV / V de REACH, exento de solicitud de registro

<b>4 Primeros auxilios</b>
----------------------------

**Primeros auxilios :**  
- **Inhalación :** A elevadas concentraciones puede causar asfixia. Los síntomas pueden incluir la pérdida de la consciencia o de la movilidad. La víctima puede no haberse dado cuenta de la asfixia.  
Retirar a la víctima a un área no contaminada llevando colocado el equipo de respiración autónoma. Mantener a la víctima caliente y en reposo. Llamar al doctor. Aplicar la respiración artificial si se para la respiración.  
- **Ingestión :** La ingestión no está considerada como una vía potencial de exposición.

<b>5 Medidas de lucha contra incendios</b>
--------------------------------------------

**Riesgos específicos :** La exposición al fuego puede causar la rotura o explosión de los recipientes.  
**Productos peligrosos de la combustión :** Ninguno/a.

	Página: 2 / 3
	Versión: 0
	Fecha: 10/02/2011
	Número de FDS: 061A

## FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD

### HELIO COMPRIMIDO

**Medios de extinción :**

- **Medios de extinción adecuados :** Se pueden utilizar todos los extintores conocidos.
- Métodos específicos :** Si es posible detener la fuga de producto. Colocarse lejos del recipiente y enfriarlo con agua desde un recinto protegido.

**Equipo de protección especial para la intervención en incendios :** En espacios confinados utilizar equipos de respiración autónoma de presión positiva.

#### 6 Medidas en caso de vertido accidental

**Precauciones personales :** Evacuar el área. Utilizar equipos de respiración autónoma cuando entren en el área a menos que esté probado que la atmósfera es segura. Asegurar la adecuada ventilación de aire.

**Precauciones relativas al medio ambiente :** Intentar parar el escape/derrame.

**Métodos de limpieza :** Ventilar la zona.

#### 7 Manipulación y almacenamiento

**Manipulación :** Debe prevenirse la filtración de agua al interior del recipiente. No permitir el retroceso hacia el interior del recipiente. Utilizar solo equipo específicamente apropiado para este producto y para su presión y temperatura de suministro, en caso de duda contacte con su suministrador. Solicitar del suministrador las instrucciones de manipulación de los contenedores.

**Almacenamiento :** Mantener el contenedor por debajo de 50°C, en un lugar bien ventilado.

#### 8 Controles de exposición/protección individual

**Protección personal :** Asegurar una ventilación adecuada.

#### 9 Propiedades físicas y químicas

**Estado físico a 20°C :** Gas.

**Color :** Incoloro.

**Olor :** Sin olor que advierta de sus propiedades.

**Masa molecular :** 4

**Punto de fusión [°C] :** Inaplicable.

**Punto de ebullición [°C] :** -269

**Temperatura crítica [°C] :** -268

**Presión de vapor [20°C] :** Inaplicable.

**Densidad relativa del gas (aire=1) :** 0.14

**Densidad relativa del líquido (agua=1) :** Inaplicable.

**Solubilidad en agua [mg/l] :** 1.5

**Rango de inflamabilidad [% de volumen en aire] :** No inflamable.

#### 10 Estabilidad y reactividad

**Productos de descomposición peligrosos :** Ninguno/a.

**Estabilidad química :** Estable en condiciones normales.

#### 11 Información toxicológica

**Información sobre Toxicidad :** No se conocen los efectos toxicológicos de este producto.

#### 12 Información ecológica

**Información sobre efectos ecológicos :** No se conocen daños ecológicos causados por este producto.

#### 13 Consideraciones relativas a la eliminación

**General :** No descargar dentro de ningún lugar donde su acumulación pudiera ser peligrosa. A la atmósfera en un lugar bien ventilado. Contactar con el suministrador si se necesita orientación.

#### 14 Información relativa al transporte

**Nº ONU :** 1046

**Etiquetado según ADR, IMDG, IATA :**



**2.2 :** Gas no inflamable, no tóxico.

**Transporte terrestre (ADR/TPC - RID/TPF) :**

**Nº Identificación de peligro :** 20

**Nombre propio para el transporte :** HELIO COMPRIMIDO

**ADR - Clase :** 2

 <b>FICHA DE DATOS DE SEGURIDAD</b>	Página: 3 / 3
	Versión: 0
	Fecha: 10/02/2011
	Número de FDS: <b>061A</b>

## HELIO COMPRIMIDO

**ADR - Código de clasificación** : 1  
A

**ADR - Instrucciones embalaje** : P200

**ADR - Restricción al paso por túneles** : E: Paso prohibido por túneles de la categoría E.

**Transporte marítimo (IMO-IMDG)** :

[English only]

**Proper shipping name** : HELIO COMPRIMIDO

**IMO-IMDG - Class** : 2.2

**IMO-IMDG - Packing group** : P200

**Emergency Schedule (EmS) - Fire** : F-C

**Emergency Schedule (EmS) - S-V** : S-V

**Spillage**

**IMO-IMDG - Packing instructions** : P200

**Transporte aéreo (ICAO/IATA)** :

[English only]

**Proper shipping name** : HELIUM, COMPRESSED

**IATA - Class** : 2.2

**IATA - Passenger and Cargo Aircraft** : Allowed.

**IATA - Passenger and Cargo Aircraft** : 200

**Maximum Quantity**

**IATA - Cargo Aircraft only** : Allowed.

**IATA - Packing instructions Cargo** : 200

**Otras informaciones para el transporte** :

- Evitar el transporte en los vehículos donde el espacio de la carga no esté separado del compartimento del conductor.
- Asegurar que el conductor está enterado de los riesgos potenciales de la carga y que conoce que hacer en caso de un accidente o de una emergencia.
- Antes de transportar las botellas :
- Asegúrese de que los recipientes estén bien fijados.
- Asegurarse que las válvulas de las botellas están cerradas y no fugan.
- Asegurarse que el tapón del acoplamiento de la válvula (cuando exista) está adecuadamente apretado.
- Asegurarse que la caperuza de la válvula o la tulipa, (cuando exista), está adecuadamente apretada.
- Asegurar una ventilación adecuada.
- Asegurarse de cumplir con la legislación aplicable.

## 15 Información reglamentaria

**Reglamentación y legislación en materia de seguridad, salud y medio ambiente específicas para la sustancia o la mezcla** : Asegúrese que se cumplen las normativas nacionales y locales.

**Directiva Seveso 96/82/CE** : No afectado.

## 16 Otras informaciones

**Consejos relativos a la formación** : Asfixiante a altas concentraciones.  
Consérvese el recipiente en lugar bien ventilado.  
No respirar los gases.  
El riesgo de asfixia es a menudo despreciado y debe ser recalcado durante la formación de los operarios.

**Lista del texto completo de frases H en la sección 3** : H280 : Contiene gas a presión; peligro de explosión en caso de calentamiento.

**Origen de la información** : La presente Ficha de Datos de Seguridad está establecida de acuerdo con las Directivas Europeas en vigor y se aplica a todos los países que han transpuesto las Directivas en su derecho nacional.

**Otras advertencias** : Antes de utilizar el producto en un nuevo proceso o experimento, debe llevarse a cabo un estudio completo de seguridad y de compatibilidad de los materiales.  
Los detalles dados son ciertos y correctos en el momento de llevarse este documento a impresión.  
A pesar de que durante la preparación de este documento se ha tomado especial cuidado, no se acepta ninguna responsabilidad por las lesiones o los daños resultantes.

**Responsabilidades** : Estas instrucciones han sido elaboradas por Praxair sobre la base de las informaciones disponibles a la fecha de las mismas y cubren las aplicaciones más habituales, sin garantizar que su contenido sea suficiente en todos los casos y situaciones. No se acepta ninguna responsabilidad por las lesiones o daños resultantes de su utilización. Su observancia no excluye el cumplimiento de la normativa vigente en cada momento.

Fin del documento